

les smartphones en neurologie

Rédaction : Dr Mikael Cohen
(service de neurologie, hôpital Pasteur, Nice)
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



mHealth Quality : la labellisation des applications mobiles de santé

La labellisation des applications mobiles de santé est une étape cruciale pour une utilisation plus large des nouvelles technologies dans la pratique médicale. Nous vous présentons ce mois le label français mHealth Quality et son application mobile, mHealth Go®.

mHealth Go®



iOS® et Android®



Gratuit

mHealth Go® pourrait être comparé à un AppStore® médical. À l'intérieur, il ne s'y trouverait que des applications médicales ayant préalablement été labellisées et pouvant donc être considérées comme sérieuses et fiables.

Pour le moment, cet objectif n'est pas encore totalement atteint, mais les bases ont été posées.

Tout d'abord, le programme mHealth Quality (www.mhealth-quality.eu) est un programme européen de labellisation des applications et des dispositifs médicaux de santé utilisant les nouvelles technologies. Le processus de labellisation est fondé sur le contrôle de plusieurs points.

La valeur médicale de l'application

L'idée est de vérifier que le développeur a bien identifié et précisé les utilisateurs cibles et que le contenu médical de l'application est fiable (fondé sur des données de la littérature et des recommandations des autorités sanitaires et des sociétés savantes).

La définition des besoins et usages des utilisateurs

Cette étape consiste à vérifier que le développeur a bien défini, avec les futurs utilisateurs (professionnels de santé ou non), leurs besoins et leurs usages, et que l'application leur est adéquate.

La conformité juridique

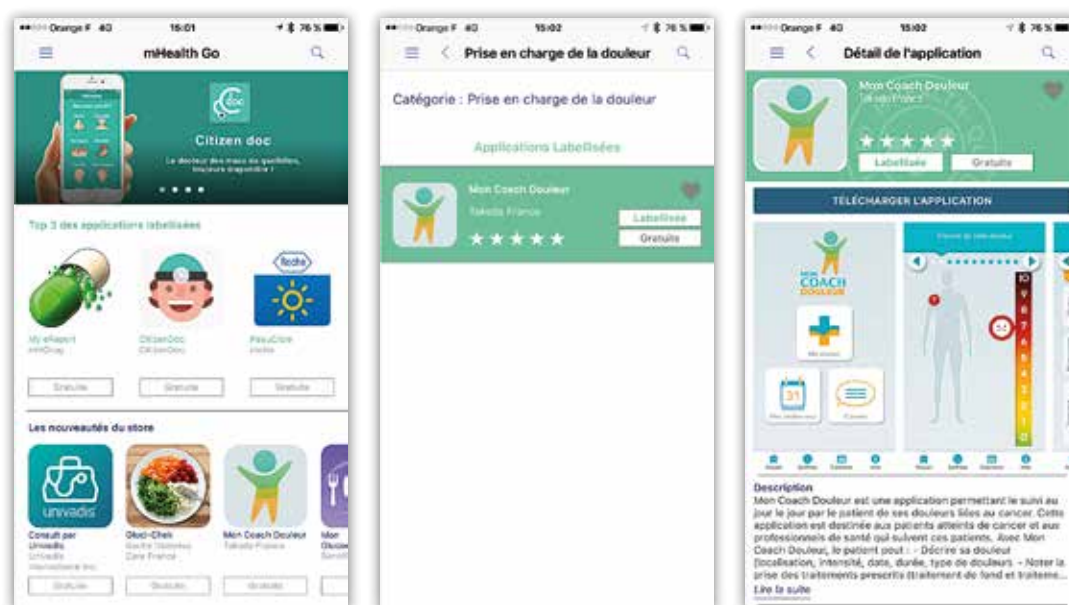
Cette étape consiste à vérifier que l'ensemble des règles de bonne pratique juridiques est bien respecté. L'application doit notamment comporter des mentions légales et des conditions générales d'utilisation.

La conformité sur le plan éthique et en termes de sécurité informatique

Il s'agit de s'assurer que l'application ne soulève pas de problème sur le plan éthique et que la confidentialité des données est respectée.

Pour aboutir à la labellisation, une première étape consiste pour le développeur à "auto-évaluer" son application par le biais d'un autoquestionnaire constituant un premier filtre visant à s'assurer que les principaux points cités ci-dessus sont bien respectés. Dans un deuxième temps, l'application sera testée par un panel d'utilisateurs de manière à obtenir ou non une labellisation.

Concrètement, pour les utilisateurs, l'application mHealth Go®, disponible gratuitement sur iOS® et Android®, contient donc un catalogue d'applications labellisées. Comme illustré, la présentation est très proche de celle d'un magasin d'applications classique.



Illustrations de l'application. La présentation est très proche de celle d'un magasin d'applications classique. Il est possible d'appliquer des filtres de recherche par spécialité. Actuellement, le contenu reste néanmoins assez limité.

Pour le moment, le nombre d'applications labellisées reste relativement faible, mais il s'agit d'une application à télécharger et à garder précieusement dans son smartphone en attendant un contenu plus étoffé.

Génétique en gynécologie-obstétrique : un vrai challenge !

Genetics in gynecology and obstetrics: a true challenge!



**Pr Philippe
Descamps**

Chef adjoint du pôle femme-mère-enfant,
CHU d'Angers ; rédacteur en chef de
La Lettre du Gynécologue.



P ermettez-moi, au nom du comité de rédaction de *La Lettre du Gynécologue*, de vous adresser nos vœux les plus sincères pour l'année 2017.

Pour commencer cette année de changements aux enjeux multiples, il nous a paru intéressant de consacrer ce numéro à la thématique "Femme et génétique".

La génétique a en effet connu depuis 15 ans d'incroyables avancées dans le domaine médical, majorées, ces dernières années, par les prouesses de la génomique.

Les implications de cette "révolution génétique" en gynécologie-obstétrique sont très importantes puisqu'elle a entraîné un réel bouleversement de nos pratiques.

Nous avons donc souhaité synthétiser l'influence de la génétique sur notre discipline, que ce soit en procréation médicalement assistée (PMA), en médecine prénatale, en obstétrique ou en oncologie gynécologique.

L'une des principales avancées récentes, le diagnostic prénatal non invasif (DPNI), a déjà considérablement modifié nos pratiques en médecine fœtale. Les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN nous permettent désormais de proposer des tests fondés sur la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Ces tests, très sensibles et spécifiques, ont déjà permis de réduire de moitié les indications d'amniocentèse en cas de risque élevé de trisomie 21, ce qui limite considérablement les risques iatrogènes liés à ce geste.

En PMA, le diagnostic préimplantatoire permet d'évaluer les risques de survenue ou de récurrence d'une pathologie génétique. Dans le cadre du don d'ovocytes, qui concerne 2 000 femmes en France chaque année, le dépistage génétique est un sujet d'actualité qui pose de nombreuses questions éthiques en rapport avec l'amélioration des techniques permettant de dépister de plus en plus de mutations du génome. Ces pratiques sont très encadrées par la loi de bioéthique de 2011.

En oncologie, la génétique nous permet de connaître de nouveaux gènes impliqués dans les cancers du sein et de l'ovaire, de repérer

*P. Descamps déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.*

les patientes à risque élevé, et de mettre au point des traitements plus adaptés afin de proposer des prises en charge optimales. Nous avons souhaité exposer l'actualité des recherches en cours et rappeler les modalités de dépistage et de surveillance des patientes à risque élevé de cancer du sein ou de l'ovaire.

Enfin, nous aborderons la dépression du post-partum, pathologie sous-diagnostiquée qui concerne plus de 10 % des femmes dans l'année suivant l'accouchement et dont le retentissement sur la mère et le nouveau-né est important et sévère. L'analyse de la littérature montre que 50 % des cas sont familiaux, avec un nombre important de facteurs génétiques.

L'avenir est donc très prometteur, et les avancées techniques en génétique nous permettront sans aucun doute d'améliorer nos résultats en fécondation in vitro, de limiter le nombre des interruptions médicales de grossesse et de mieux comprendre la genèse des cancers afin d'améliorer la survie des femmes atteintes.

Attention toutefois aux dérives potentielles ! Les enjeux éthiques restent considérables, et les principes fondamentaux de l'information et du libre choix de nos patientes doivent être respectés.

Enfin, je tiens à remercier les auteurs prestigieux qui ont accepté de signer ces articles passionnants.

Bonne lecture !



AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), partenariat avec le GROUPE (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses)
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publicités rédactionnelles en marge des articles scientifiques.

Génétique

Jean-Joseph Julaud

2 décembre 1805. Napoléon, ses grognards, ses canons, ses ruses, son épilepsie et ses colères, arrivés depuis peu dans la région de Brno en Moravie, se déploient vers 10 heures du matin, dans la brume, des cris, des explosions, des hourras, des râles, des grouillis de chairs fumantes, des éclairs d'acier, dans le sifflement des trompettes de l'Apocalypse, les roulements de tambour de la fin du monde... À 16 heures, tout est consommé, la bataille d'Austerlitz est gagnée.

Trente ans plus tard, dans un paysage de paradis terrestre, à une dizaine de lieues de l'enfer impérial, Anton Mendel, dans son verger tranquille aux branches parfumées de fleurs blanches, enseigne à son fils Johann l'art de l'ente, la pratique raisonnée de la greffe. Lui raconte-t-il ses souvenirs de guerre, lui qui vient de quitter l'armée ? Peut-être. A-t-il affronté l'Ogre corse aux grands bottes le 2 décembre 1805 ? Sans doute... L'humain, quelle brute ! Johann ne portera jamais le sabre ou la dague sur les champs de bataille, mais la serpette et le greffoir dans la paix végétale. Où ? Eh bien, sur les lieux mêmes où l'Aigle ou l'Usurpateur – c'est selon – prétendit conquérir le monde : à Brno – Brünn en ce temps-là –, dans le monastère Saint-Thomas.

Où plurent les boulets de canon, Johann, qui a pris le prénom de Gregor, s'intéresse aux petits pois !

Des petits pois lisses. Des petits pois ridés... On se rappelle tous avoir senti près de soi la présence enquêtrice de Mendel pendant les cours lycéens de botanique, on aime se souvenir de l'entrée progressive dans ses expériences sur les lois de l'hérédité, comme s'il les réalisait pour la première fois sous nos yeux : on croise les petits pois lisses et les petits pois ridés. Miracle : leur descendance s'affiche avec une régularité de balancier déhanché qui privilégie les caractères dominants et laisse aux récessifs la portion congrue... Et tout cela se déroule avec une rigueur mathématique qui a laissé sceptiques, voire goguenards les

scientifiques de l'époque – Mendel n'aurait-il point ajusté les résultats à sa thèse pour être crédible ?

Peut-être. Peut-être pas. Toujours est-il qu'en son temps, on ne le crut pas. Sa théorie va s'endormir jusqu'à ce qu'en 1902, l'Américain Walter Sutton démontre que Mendel avait raison. Il réveille en quelque sorte la princesse aux petits pois...

Tout s'emballe ensuite. L'hérédité, mendélienne ou non, fait son entrée dans le XX^e siècle, s'habille de mots tout neufs : chromosome, mitose, méiose, et, pour l'unité de base de l'hérédité, le gène, terme créé en 1909 par le Danois Wilhelm Johannsen, après que fut apparu en son sens actuel le mot "génétique", sous la plume et le savoir du biologiste anglais William Bateson, le 18 avril 1905.

"Génétique"... le meilleur hommage qu'on puisse rendre à ce terme, c'est d'en explorer les gènes, les chromosomes, les mitoses et les méioses, bref, les racines, les avatars et même la parentèle. Jusqu'où ? Jusqu'à sa naissance. Naissance ? Génétique ? Ces deux mots possèdent le même très lointain ancêtre indo-européen : la racine "gen", "gne", qui pour "naissance" a évolué en "gnasci", "nasci", "naître". De "gen" sont nés aussi les gens, le gendre, la génération, la genèse, le génie et l'ingénieur, le gentilhomme et la progéniture...

Les prénoms "Eugène" – le bien né, en grec –, "Nathalie" – naissance, en latin –, et son diminutif russe "Natacha" comportent dans leur acide désoxyribonucléique la racine "gen". Nation, nature ? Aussi. Et, pour les amateurs de rock progressif, le groupe Genesis ? Pareil... Et l'amour, dans tout cela ? Les temps sont proches peut-être où une jeune fille, émue par l'esthétique conquérante d'un prétendant porteur d'une puce intégrée, s'exclamera : "Quel beau génome !"

Ils se marieront, vivront heureux, auront beaucoup d'enfants tout lisses d'abord, puis ridés... Nul n'échappe aux lois de la génétique, aux hasards de l'hérédité. Mystères de la vie.

W
A
L
A
V
O
C
A
B
U
L
A
I
R
E

Génétique médicale et diagnostic prénatal

Medical genetics and prenatal diagnosis

M. Tessarech*, A. Guichet*, E. Colin*, D. Bonneau*

La génétique médicale est une discipline dont le rôle est triple :

1. Faire le diagnostic des maladies génétiques.
2. Participer à la prise en charge des personnes qui en sont atteintes.
3. Donner un conseil génétique, c'est-à-dire évaluer pour les membres d'une famille le risque de survenue ou de récurrence de la pathologie et proposer aux couples à risque des mesures de prévention pour leur descendance.

En ce qui concerne le diagnostic prénatal (DPN), l'activité du généticien relève d'une démarche médicale à part dans la mesure où :

- elle s'adresse à un couple et non à un seul individu ;
- elle concerne une personne non encore née : le fœtus en gestation ;
- elle débouche rarement sur un traitement ;
- les mesures de prévention se limitent le plus souvent à l'interruption médicale de grossesse (IMG) ou plus rarement à un don de gamètes ou à un diagnostic pré-implantatoire (DPI).

Dans cet article, nous ferons un bref rappel sur les maladies génétiques, nous aborderons le DPN à travers des situations pratiques, puis nous ferons le point sur les techniques récentes que sont le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) et le DPI.

Maladies génétiques

Les maladies génétiques peuvent être divisées en maladies monogéniques, maladies multifactorielles et anomalies chromosomiques (1).

Les maladies monogéniques sont causées par des mutations dans un seul gène et leur transmission suit les lois de Mendel

La base Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [2] en répertorie actuellement plus de 8 000. Ce sont toutes des maladies rares,

c'est-à-dire ayant une prévalence de moins de 1 pour 2 000 personnes.

Ces maladies se transmettent suivant plusieurs modes :

- autosomique dominant, comme la polykystose rénale autosomique dominante, la maladie de Huntington, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou la maladie de Steinert ;
- autosomique récessif comme la mucoviscidose, l'hyperplasie congénitale des surrénales ou l'amyotrophie spinale infantile ;
- hérédité liée au chromosome X comme la myopathie de Duchenne, le syndrome de l'X fragile ou les hémophilies A et B.

Les maladies multifactorielles sont causées par l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux

C'est le cas de beaucoup de maladies communes comme l'obésité, le diabète de type 2, l'asthme, l'hypertension artérielle. C'est également le cas de la majorité des malformations congénitales non syndromiques ne touchant qu'un seul organe.

L'exemple le plus parlant est celui des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida et anencéphalie) pour lesquelles les facteurs étiologiques sont multiples : facteurs génétiques, origine géographique, carence en acide folique, prise d'acide valproïque au cours de la grossesse.

Les anomalies chromosomiques sont souvent évoquées en prénatal

Elles ont une prévalence globale de 9 pour 1 000 naissances vivantes (3), sont responsables de 6 à 12 % des fausses couches (4) et d'environ 6 % des malformations congénitales. L'anomalie chromosomique la plus fréquente est la trisomie 21 avec une prévalence de l'ordre de 1 pour 1 500 à 1 pour

* Département de biochimie et génétique, CHU d'Angers.

Points forts⁺

- » Le conseil génétique permet d'évaluer dans une famille le risque de survenue ou de récurrence d'une pathologie génétique.
- » Dans les cas favorables, on peut proposer aux couples à risque un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.
- » Selon les termes de la loi de bioéthique, une interruption médicale de grossesse peut être pratiquée, quel que soit l'âge gestationnel, s'il est attesté qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.
- » Le dépistage prénatal non invasif, effectué grâce à une prise de sang chez la femme enceinte, permet de ne pas avoir recours aux méthodes invasives de dépistage prénatal et de réduire le nombre de fausses couches iatrogènes.

2 000 naissances en France. En l'absence de dépistage prénatal, elle représenterait environ 10 % des déficiences intellectuelles et aurait une prévalence d'environ 1 pour 800 naissances (5).

En règle générale, les anomalies touchant les autosomes entraînent des fausses couches ou sont responsables de syndromes malformatifs avec déficience intellectuelle.

Le niveau de détection d'un caryotype conventionnel est compris entre 3 et 10 mégabases (1 mégabase = 1 million de paires de bases). Cependant, de nombreuses anomalies chromosomiques sont de beaucoup plus petite taille (de l'ordre de quelques milliers de paires de bases). Ces anomalies de petite taille peuvent actuellement être détectées grâce aux techniques de cytogénétique moléculaire (CGH-array). Les anomalies chromosomiques surviennent le plus souvent au cours de la méiose pendant la formation de l'un des 2 gamètes. Dans ce cas, les caryotypes des 2 parents sont normaux, et le risque de récurrence lors d'une future grossesse est faible. Plus rarement, l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique dite équilibrée, c'est-à-dire sans conséquence phénotypique pour lui. Dans ce cas, le risque de récurrence est élevé pour un futur enfant.

Diagnostic prénatal des maladies génétiques

Le DPN repose sur une organisation et des bases éthiques strictes

Le DPN est défini par l'ensemble des pratiques médicales permettant la détection d'une pathologie chez l'embryon ou le fœtus. Lorsque celle-ci est avérée, le dossier de la femme enceinte est présenté à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), et si la pathologie fœtale est considérée comme ayant une "forte probabilité d'être d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic" (6), une IMG peut être proposée au couple.

Les CPDPN ont pour mission "d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une

malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire" (7).

Les CPDPN sont composés obligatoirement d'au moins un praticien des disciplines suivantes : gynécologie-obstétrique, échographie obstétricale, génétique clinique et néonatalogie (8).

Plusieurs situations de DPN peuvent se présenter en pratique quotidienne

◆ La situation la plus fréquente est celle d'un risque élevé de trisomie 21 évalué par le dépistage combiné (9)

Le calcul de ce risque combine l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale (entre 11 semaines d'aménorrhée [SA] et 13 + 6 SA) et les marqueurs sériques maternels du premier trimestre (hCG et PAPP-A). Si ce risque est évalué comme supérieur ou égal à 1 pour 250, la réalisation d'un caryotype fœtal est proposée.

◆ Autre situation très fréquente : la découverte d'une anomalie fœtale à l'échographie

Quelques exemples d'anomalies découvertes à l'échographie :

- une malformation cardiaque fœtale peut révéler la présence d'une microdélétion du bras long du chromosome 22 (22q11) ;
- la présence de tumeurs cardiaques fœtales est très évocatrice d'une sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- une hyperéchogénicité intestinale fœtale peut révéler une anomalie chromosomique (3,5 % des cas), une infection virale (3 %), une mucoviscidose (3 %) ou être associée à d'autres malformations fœtales (7 %).

◆ Troisième situation fréquente : un apparenté du couple est suspect d'être atteint d'une maladie génétique

Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir un diagnostic précis de l'affection pour évaluer le risque de transmission. Il s'agit d'un travail devant être mené bien

Mots-clés

Diagnostic prénatal
Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
Diagnostic prénatal non invasif
Diagnostic pré-implantatoire
Lois de bioéthique

Highlights

» Genetic counseling makes it possible to evaluate the risk of a genetic disorder or of the recurrence of a genetic pathology in a family.

» Where the results are positive, couples at risk can be given a prenatal or preimplantation diagnosis.

» The laws governing bioethics stipulate that medical abortion can be performed, regardless of gestational age, if it has been attested that there is a strong probability for the unborn child to have a particularly severe disorder recognised as incurable at the time of diagnosis.

» Non invasive prenatal screening of pregnant women, consisting of a blood test, makes it possible to avoid invasive prenatal screening methods, and reduce the number of iatrogenic miscarriages.

Keywords

Prenatal diagnosis
Multidisciplinary Center for Prenatal Diagnosis
Non-invasive prenatal diagnosis
Pre-implantation diagnosis
Bioethics and laws

en amont du projet de grossesse du couple. C'est facile quand l'affection est connue et/ou lorsque l'analyse de l'arbre généalogique est contributive. C'est plus difficile quand il s'agit d'un cas isolé dans la famille.

Il faut ensuite essayer de mettre en évidence la ou les mutations dans le gène responsable de l'affection. C'est facile quand le diagnostic clinique est précis, ou que le gène causal est identifié ; c'est difficile, voire impossible, quand le diagnostic clinique est incertain ou quand le gène causal de la maladie n'est pas identifié.

Au terme de cette démarche, on est face à 2 sortes de situations :

- des situations faciles comme celle-ci : le premier enfant d'un couple est atteint de mucoviscidose. Il s'agit d'une affection autosomique récessive pour laquelle le risque de récurrence est de 25 %. Il faut identifier les 2 mutations causales dans le gène responsable de la maladie (CFTR) et rechercher chacune d'elles chez les parents. Une fois cette étape terminée, il sera possible de proposer un DPN lors des futures grossesses en recherchant ces 2 mutations sur l'ADN fœtal ;
- des situations difficiles comme celle-ci : le frère de la consultante a une déficience intellectuelle (QI < 50). L'examen clinique de ce garçon et l'arbre généalogique de la famille ne sont pas contributifs. Malgré les examens complémentaires approfondis, aucun diagnostic précis n'a pu être posé. La possibilité d'un retard mental récessif lié à l'X ne peut être exclue. Le conseil génétique ne peut être précis, le risque pour un futur garçon de la consultante variant de 0 à 50 %. Aucun DPN ne peut être proposé.

Dépistage prénatal non invasif

Les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN permettent de proposer des tests de DPN fondés sur la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (9).

Lorsqu'un risque élevé de trisomie 21 est détecté, la plupart des femmes enceintes ont recours à une amniocentèse. Cependant, la probabilité que le fœtus soit réellement porteur d'une trisomie 21 est de l'ordre de 1 pour 15 à 1 pour 20 et le risque de fausse couche inhérent à l'amniocentèse est compris entre 0,1 et 1 %. Il y a environ 41 000 prélèvements fœtaux effectués par an pour des raisons génétiques, soit quelque 38 500 pour la cytogénétique et 2 500 pour les maladies mendéliennes (chiffres 2014

de l'Agence de la biomédecine). Ils entraînent entre 200 et 400 pertes fœtales iatrogènes annuelles pour environ 4 500 diagnostics positifs.

Le DPNI, consistant en un prélèvement veineux (à partir de 10 à 11 SA) chez la femme enceinte, permet de limiter considérablement ce risque iatrogène.

L'indication principale du DPNI concerne la trisomie 21

Selon l'Association des cytogénéticiens de langue française (10), le test non invasif de dépistage de la trisomie 21 peut être utilisé en l'absence de signe(s) d'appel échographique(s) ou en cas de clarté nucale (CN) supérieure à 3,5 mm :

1. Chez les femmes à risque accru de trisomie 21 pour lesquelles un prélèvement invasif est indiqué :
 - risque supérieur ou égal à 1/1 000 évalué par les marqueurs sériques, quelle que soit la stratégie utilisée (combinée du 1^{er} trimestre ou du 2^e trimestre intégrant ou non la mesure de la CN au 1^{er} trimestre) ;
 - femmes âgées d'au moins 38 ans n'ayant pas pu bénéficier du dépistage par les marqueurs sériques ;
 - quand l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique impliquant un chromosome 21.
2. Chez les femmes pour lesquelles les marqueurs sériques ne sont pas interprétés de façon fiable : grossesses gémellaires, marqueurs sériques effectués hors limite.
3. Chez les femmes ayant des antécédents de grossesse avec anomalie chromosomique et chez celles ayant un risque accru de trisomie 13 ou 18 (anomalie chromosomique impliquant un chromosome 13, profil des marqueurs évocateur).

Les autres indications importantes du DPNI sont le diagnostic de sexe fœtal et la détermination du groupe Rhésus fœtal

Le sexe fœtal peut être déterminé par cette méthode dans le cadre des maladies génétiques liées au chromosome X, de l'hyperplasie congénitale des surrénales ou lors de la découverte d'une anomalie de différenciation sexuelle chez le fœtus.

La détection du groupe Rhésus du fœtus par analyse du gène RHD dans le sang circulant d'une femme enceinte Rhésus négatif permet d'objectiver un risque d'incompatibilité fœto-maternelle.

Diagnostic pré-implantatoire

Le DPI consiste à rechercher sur des embryons obtenus après fécondation in vitro une maladie génétique (chromosomique ou moléculaire). Il représente ainsi une alternative au DPN en permettant de s'affranchir de l'IMG dans la mesure où ne sont transférés in utero que des embryons indemnes de la maladie.

L'activité de DPI est encadrée par la loi (article R.2131 du Code de la santé publique, notamment), qui précise les éléments suivants :

- le couple doit remplir les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une assistance médicale à la procréation (couple vivant, en âge de procréer) ;
- l'indication du DPI doit être validée par un CPDPN. Seule la pathologie liée à l'anomalie génétique parentale susceptible d'être transmise peut être recherchée chez l'embryon ;
- le DPI ne peut être pratiqué que dans les 4 centres autorisés en France : Paris (Necker-Clamart), Strasbourg, Montpellier ou Nantes.

Les principales indications qui relèvent du DPI (en France) sont les suivantes (11) :

- DPI chromosomique : les 2 principaux types de remaniements cytogénétiques pris en charge en DPI sont les translocations réciproques et robertsoniennes, la plus fréquente étant celle entre les chromosomes 13 et 18 ;
- DPI moléculaire : toute maladie monogénique correspondant aux critères (forte probabilité d'être d'une particulière gravité et incurable au diagnostic) peut être éligible au DPI. La liste des pathologies

prises en charge peut être retrouvée sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (12). Les plus fréquentes sont la mucoviscidose, la maladie de Steinert, la myopathie de Duchenne, le syndrome de l'X fragile et la maladie de Huntington ;

➤ diagnostic de sexe dans le cadre d'une maladie récessive liée à l'X : dans ces cas, seuls les embryons féminins seront transférés, car ceux-ci seront soit non porteurs de la mutation, soit porteurs sains (avec un phénotype normal). Cette stratégie est utilisée, par exemple, lorsque le gène en cause dans une famille est connu, mais pas la mutation. Elle soulève des problèmes éthiques car des embryons masculins potentiellement sains ne seront pas transférés.

À l'inverse, le DPI n'est pas approprié dans les situations suivantes :

- les maladies pour lesquelles une cause génétique n'a pas été clairement identifiée ;
- le choix de traits phénotypiques, comme celui du sexe de l'enfant, de la couleur des yeux ou des cheveux.

Conclusion

Les progrès techniques en génétique permettent de proposer aux couples à risque des examens prénatals plus précis et moins invasifs.

Cependant, les enjeux éthiques restent considérables, et l'utilisation de ces nouvelles technologies doit être encadrée afin d'éviter les éventuelles dérives qu'elles pourraient engendrer. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Mueller RF, Young ID. *Emery's elements of medical genetics*. 11th edition. Édinburgh : Churchill Livingstone, 2001.
2. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
3. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992;29(2):103-8.
4. Silver RM, Varner MW, Reddy U et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):433-44.
5. Touraine R, De Fremerville B, Sanlaville D. Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale. La trisomie 21. <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique29/site/html/cours.pdf>
6. Art. R.2131-2-2 du Code de la santé publique.
7. Art. R.2131-10 du Code de la santé publique.
8. Art. R.2131-12 du Code de la santé publique.
9. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet* 2016;9:15-26.
10. Association des cytogénéticiens de langue française. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales. http://www.eacrf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V1.pdf
11. Brezina PR, Kutteh WH. Clinical applications of preimplantation genetic testing. *BMJ* 2014;349:g7611.
12. <https://www.agence-biomedecine.fr>

Dépistage prénatal non invasif : jusqu'où peut-on aller ?

NIPT: how far can we go?

P. Kleinfinger*, L. Lohmann*, J.M. Costa*

Le nombre de prélèvements invasifs (ponction de liquide amniotique [PLA] ou biopsie du trophoblaste [BT]) a été réduit de moitié grâce à la mise en place du dépistage combiné au premier trimestre. D'après le rapport de l'Agence de la biomédecine de 2015, ce nombre est d'environ 40 000 pour l'année 2014. Même si ce chiffre est actuellement débattu, le taux de fausses couches à la suite d'un prélèvement invasif étant estimé à 0,5 % (1), il en résulte en théorie 200 fausses couches par an. Un peu plus de la moitié des prélèvements invasifs sont réalisés après un dépistage par les marqueurs sériques maternels (MSM), et le taux d'anomalies chromosomiques retrouvées est seulement de 5,6 %. C'est dans ce contexte qu'émerge le dépistage prénatal de la trisomie 21 par analyse de l'ADN fœtal circulant, souvent appelé "dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21" ou DPNI. L'objectif initial du DPNI était de réduire le nombre de prélèvements invasifs en raison d'une meilleure spécificité, mais rapidement d'autres objectifs sont apparus tels que la possibilité de dépistage d'un plus grand nombre de fœtus atteints (meilleure sensibilité du dépistage), un parcours de soins facilité, donc donnant un accès au plus grand nombre, sans détériorer le diagnostic des autres anomalies chromosomiques.

Il existe de nombreuses recommandations internationales et nationales, et la Haute Autorité de santé (HAS) est actuellement en train de statuer sur les recommandations pour l'utilisation du test. Néanmoins, il existe depuis 2015 un guide de bonnes pratiques élaboré conjointement par l'ACLF (Association des cytogénéticiens de langue française) et le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français). Ce guide de bonnes pratiques est voué à évoluer en fonction des avancées techniques et des recommandations de la HAS.

Quelques mots de la technique

L'ADN circulant (ADNc) chez les femmes enceintes est composé essentiellement d'ADN maternel et seulement d'environ 5 à 10 % d'ADN "fœtal" (cffADN).

Son taux, encore appelé fraction fœtale (FF), augmente avec le terme de la grossesse pour disparaître dans les 48 heures qui suivent l'accouchement.

Ce cffADN est en réalité un ADN d'origine placentaire qu'on ne peut pas isoler de celui de la mère. Le principe du DPNI est le plus souvent fondé sur l'identification de l'origine chromosomique par séquençage (global ou ciblé) de plusieurs millions de fragments d'ADN circulant et sur une augmentation ou une baisse significatives (test du Z-score) du nombre de fragments appartenant au chromosome ou à la région chromosomique que l'on souhaite étudier, comparativement aux autres chromosomes. Plus le nombre de fragments étudiés (profondeur de séquençage) est important et/ou plus la FF est élevée, plus la technique sera résolutive (2-4). D'autres techniques employant des puces à ADN sont également utilisées selon le même concept.

Les performances du test varient selon les études. D'après le guide de bonnes pratiques, pour la trisomie 21, la sensibilité est de 99,64 %, la spécificité de 99,96 % et la valeur prédictive positive (VPP) de 99,44 % en population à risque accru d'anéuploïdie fœtale. La sensibilité et la spécificité sont légèrement inférieures pour la trisomie 18 (98,1 et 99,92 %, respectivement) et la trisomie 13 (93,33 et 99,54 %, respectivement).

Quelles anomalies chromosomiques rechercher ?

Ce test a été mis en place pour le dépistage de la trisomie 21 fœtale. En effet, la trisomie 21 étant l'anomalie chromosomique la plus fréquente, ce test s'intègre au sein d'une politique nationale de dépistage déjà existante.

La recherche des trisomies 13 et 18 présente un intérêt moindre. En effet, leur prévalence est plus faible, leur dépistage reste principalement échographique et les performances du DPNI sont légèrement moins bonnes en termes de sensibilité et

* Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône.

Points forts⁺⁺

- » Le dépistage prénatal par l'ADN fœtal circulant est actuellement le test le plus sensible, le plus spécifique et avec la meilleure valeur prédictive positive pour le dépistage de la trisomie 21. Il peut également être utilisé pour le dépistage des trisomies 13 et 18.
- » Il est indiqué pour un risque de trisomie 21 fœtale supérieur à 1/1 000, mais son utilisation en dépistage primaire est possible. La Haute Autorité de santé redéfinira le cadre de ses indications cette année.
- » En cas d'hyperclarté nucale entre le 95^e percentile et 3,4 mm, un avis du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est recommandé.
- » Il est soumis à la législation des tests génétiques.
- » Le dépistage de la trisomie 21 doit rester au libre choix de la patiente.

de spécificité. En revanche, le test permet, dans un nombre non négligeable de cas, un diagnostic plus précoce, et la prise en charge de ces grossesses ne pose aucun problème éthique. Leur recherche peut donc être associée à celle de la trisomie 21.

La recherche des anomalies des chromosomes X et Y n'est recommandée ni dans le guide de bonnes pratiques ni par les sociétés européennes et américaines de génétique humaine. En effet, la sensibilité du test est moindre car il s'agit le plus souvent d'anomalies en mosaïque ou de structure. La spécificité est également moins bonne, et ce, essentiellement pour 2 raisons :

► premièrement, dans 1 à 2 % des cas, il existe une discordance entre le caryotype placentaire et le caryotype fœtal. Cette discordance se présente surtout sous la forme d'une mosaïque confinée au placenta et non présente chez le fœtus (MCP) et est responsable de la majorité des faux positifs du DPNI. Or, parmi les anomalies chromosomiques rencontrées dans les MCP, les anomalies gonosomiques sont les plus fréquentes ;

► deuxièmement, il existe une perte physiologique du chromosome X avec l'âge maternel, et la présence d'environ 3 % de cellules 45, X chez les femmes normales de plus de 38 ans (5) peut tout à fait mimer une monosomie X fœtale. Cependant, la principale raison de ne pas rechercher les anomalies gonosomiques reste que la prise en charge de ces grossesses n'est pas modifiée par leur diagnostic. Comme on peut le voir dans l'étude de H. Yao et al. (6), leur découverte est source d'anxiété maternelle, de prélèvements invasifs ou d'interruptions de grossesse abusives (sur 33 anomalies gonosomiques dépistées, 7 patientes ont interrompu leur grossesse alors qu'il n'y avait pas de pathologie fœtale "d'une particulière gravité").

La recherche des syndromes microdélétionnels fait également débat. Les études restent à l'heure actuelle très largement incomplètes. Le syndrome microdélétionnel le plus fréquent est la microdélétion 22q11.2, responsable du syndrome de DiGeorge. Dans la plupart des études, les sensibilités et spécificités avancées sont faussées car :

- premièrement, il n'y a pas l'exhaustivité des issues de grossesse des dépistages négatifs ;
- deuxièmement, les cohortes comprennent un nombre non négligeable de microdélétions d'origine maternelle ;

► troisièmement, les microdélétions dépistées ne sont pas toujours vérifiées par les méthodes traditionnelles.

Par ailleurs, les cohortes incluent des fœtus avec des anomalies cardiaques très évocatrices de syndrome de DiGeorge, ce qui modifie la prévalence de la pathologie et, par conséquent, la VPP (risque que le fœtus soit atteint en cas de test positif). Enfin, la taille de la microdélétion 22q11.2 est dans 80 % des cas de 3 Mb, mais inférieure, donc plus difficile à mettre en évidence, dans 20 % des cas. Les auteurs eux-mêmes admettent les mauvaises performances de leur test pour dépister ces plus petites microdélétions. C'est pourquoi en pratique, quelle que soit la situation, le DPNI de la microdélétion 22q11.2 ne trouve pas sa place : si l'échographie retrouve des signes évocateurs, un diagnostic de certitude après un geste invasif est nécessaire puisque la sensibilité du DPNI n'est pas suffisante et que d'autres anomalies devront également être recherchées (caryotype/FISH/puce à ADN). S'il n'y a pas de signe échographique évocateur d'une microdélétion, un résultat positif par DPNI sera extrêmement difficile à interpréter car, d'une part, les données sur la spécificité et la VPP du test sont manquantes et, d'autre part, le pronostic de la microdélétion 22q11.2 sans anomalie échographique est mal défini. Par ailleurs, l'utilisation de ce dépistage fait courir le risque de découvrir une anomalie uniquement maternelle chez une patiente pauci- ou asymptomatique, de conseil génétique délicat.

La prévalence des autres syndromes microdélétionnels rend leur dépistage encore moins utile et les données publiées encore moins informatives du fait de la petite taille des cohortes.

La recherche d'anomalies chromosomiques autres (ACA) que les principales aneuploïdies, anomalies gonosomiques, triploïdies ou syndromes microdélétionnels récurrents peut également se discuter. Différentes études portant sur un DPNI "whole genome" ont montré une sensibilité de 61,0 à 94,5 % (par rapport au caryotype conventionnel), selon la profondeur du séquençage et la taille des remaniements recherchés (7, 8). Là encore, en pratique, 2 situations peuvent se présenter modifiant la prévalence des ACA et donc la stratégie diagnostique :

Mots-clés

DPNI

ADN fœtal circulant

Dépistage prénatal

Trisomie 21

Highlights

» The NIPT is being considered as the most sensitive and specific test, with the best positive predictive value to detect trisomy 21 in fetuses. It can be also useful to detect trisomies 13 and 18.

» It is indicated for a risk of trisomy 21 over 1/1000, but it can be performed in primary screening. The French Haute autorité de santé will determine this year the indications.

» It should not be performed with abnormal ultrasound, included nuchal translucency over 3,5 mm.

» It is submitted to the legislation of genetic tests.

» The screening of Down syndrome should stay a free choice of patients.

Keywords

NIPT

Free cell DNA

Prenatal Screening

Trisomy 21

- en cas de signes échographiques, le risque d'ACA est de 2,2 à 8 % en cytogénétique conventionnelle (9, 10). Devant une telle prévalence, il n'est donc pas raisonnable de proposer un test avec une sensibilité si inférieure à celle de la stratégie actuelle. Une analyse chromosomique par caryotype/FISH/puce à ADN après geste invasif reste donc préconisée ;
- en l'absence d'anomalies échographiques fœtales, la prévalence est plus faible, bien que non négligeable (de 1/800 à 1/1000). Le DPNI "whole genome" permettrait de réaliser un dépistage systématique des ACA en population générale et pourrait donc trouver sa place à condition que cette recherche ait une spécificité et une VPP suffisantes pour ne pas générer un taux de prélèvements invasifs trop important. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes, même si les premiers résultats sont extrêmement encourageants.

Contre-indications du DPNI

Elles sont liées à la volonté de ne pas dégrader le diagnostic concomitant des ACA, par conséquent, dans des situations où leur prévalence est élevée, le DPNI de la trisomie 21 ne peut être considéré comme suffisant, et un caryotype et/ou une puce à ADN sont nécessaires. Le DPNI est donc contre-indiqué devant des signes échographiques, y compris une hyperclarté nucale. Le taux d'ACA en cas de clarté nucale supérieure au 95^e percentile est globalement de 1/116 (11). Par conséquent, le guide de bonnes pratiques recommande de ne pas avoir recours à un DPNI en cas de clarté nucale supérieure ou égale à 3,5 mm, mais de proposer d'emblée une analyse chromosomique par puce à ADN après geste invasif. En cas de clarté nucale entre le 95^e percentile et 3,4 mm, une discussion en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) est recommandée, et le recours à un DPNI doit être d'autant plus discuté que la clarté nucale est épaisse. En cas de signes échographiques dits "mineurs" (*soft signs*), il est très probable que la prévalence des ACA soit inférieure à 2,2 %, voire, pour certains d'entre eux, non augmentée. Une réflexion est actuellement en cours par le groupe de travail DPNI de l'ACLF.

DPNI en dépistage primaire ou secondaire ?

La stratégie du dépistage primaire par DPNI présente de nombreux avantages. Ce test est plus sensible et plus spécifique que les MSM. La VPP, même en popu-

lation à bas risque, est largement supérieure à celle des MSM : 45,5 versus 4,7 % (12). Par conséquent, sa prescription en première intention permettrait premièrement le diagnostic de plus de 99 % des fœtus porteurs d'une trisomie 21 versus 80 % par la stratégie actuelle, deuxièmement un diagnostic plus précoce au cours de la grossesse, et troisièmement une diminution d'au moins la moitié du nombre de prélèvements invasifs, donc du nombre de fausses couches. Cependant, cela impliquerait un surcoût du dépistage pouvant aller jusqu'à 150 à 200 millions par an.

La stratégie en dépistage secondaire consiste à prescrire un DPNI après évaluation du risque de trisomie 21 fœtale par les MSM. Dans ce cadre, on peut distinguer les patientes à risque accru de trisomie 21 fœtale (risque > 1/250), à risque intermédiaire (risque entre 1/250 et 1/1000) et à risque faible (risque < 1/1000). L'avantage de cette stratégie est de permettre de limiter le surcoût du dépistage. Reste alors à déterminer le seuil de risque pour lequel un DPNI serait recommandé.

Indications du DPNI d'après le guide de bonnes pratiques

Le guide de bonnes pratiques, dans sa version 2 (13), conscient des contingences économiques, préconise l'utilisation du DPNI en dépistage secondaire pour un seuil de risque par les MSM de 1/1000 (12 % des femmes enceintes), permettant de dépister 50 % des fœtus atteints d'une trisomie 21 non dépistés par la stratégie actuelle. C'est cette option qui a été retenue par les autorités suisses dans le cadre du remboursement du DPNI.

Le guide de bonnes pratiques préconise également le DPNI chez des femmes âgées de plus de 38 ans n'ayant pas pu bénéficier du dépistage par les MSM, chez celles ayant des antécédents d'aneuploïdie fœtale ou chez des patientes dont l'un des membres du couple est porteur d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 21. Dans ce dernier cas, si le chromosome partenaire de la translocation robertsonienne est un chromosome 14 ou 15, le risque de disomie uniparentale doit alors être discuté en conseil génétique avant la prescription.

Le guide de bonnes pratiques recommande également le DPNI dans les grossesses multiples. En effet, l'évaluation du risque par les MSM n'est pas validée pour ces patientes, notamment concernant le dépistage combiné au premier trimestre. Cependant, le taux de DPNI non exploitables est légèrement supérieur pour

les grossesses gémellaires par rapport aux grossesses singletons (1 versus 0,2 % respectivement, données Cerba), le plus souvent en raison d'une fraction fœtale insuffisante. En cas de jumeaux évanescents, le DPNI peut être réalisé contrairement aux MSM. Il devra être réalisé si possible à distance de l'arrêt de grossesse afin de limiter au minimum l'impact du cffADN relargué par le jumeau évanescent, augmentant le risque de résultat faussement positif.

Les MSM dits "atypiques" ou "hors bornes" constituent également une situation complexe dans l'évaluation du risque de la femme enceinte d'avoir un fœtus porteur de la trisomie 21. Un DPNI peut alors être proposé.

Le guide de bonnes pratiques propose aussi la prescription d'un DPNI au cas d'augmentation du risque de trisomie 13 ou 18 fœtale sans anomalie échographique (parents porteurs d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 13 avec les mêmes précautions que celles citées ci-dessus si le chromosome partenaire est un chromosome 14 ou 15, MSM évoquant une augmentation du risque de trisomie 18 avec les multiples de la médiane [MoM] de bêta-hCG et de PaPPA basses).

Le DPNI au sein d'un parcours de soins

Le DPNI est possible dès 10 semaines d'aménorrhée (SA), mais n'est recommandé qu'après l'échographie du premier trimestre afin d'exclure une anomalie échographique, dont une hyperclarté nucale. Le guide de bonnes pratiques présente le parcours de soins dans lequel le DPNI doit s'inscrire, à savoir : une prescription par un professionnel de la santé (médecin, sage-femme) habitué à manipuler les concepts du dépistage de la trisomie 21. Il s'agit ici d'un test génétique qui nécessite donc une attestation d'information de la patiente signée par le prescripteur et un consentement signé par la patiente. Au cours de cette consultation, il devra avant tout être déterminé si la patiente souhaite ou non participer à un dépistage de la trisomie 21 fœtale. Le guide de bonnes pratiques rappelle que "la réalisation d'un dépistage de la trisomie 21 doit rester un choix personnel, constituer une démarche proposée et non imposée aux couples. Le droit de ne pas recourir à ce dépistage doit absolument être conservé". Les concepts de faux négatifs et de faux positifs possibles, de non-dépistage des ACA et des anomalies gonosomiques et la possibilité d'un DPNI non exploitable devront également être abordés.

Les résultats seront communiqués à la patiente oralement et par écrit lors d'une consultation. Il sera alors rappelé qu'en cas de résultat négatif, si la patiente présente une indication habituelle de prélèvement invasif, elle a la possibilité de changer d'avis et d'avoir recours à ce dernier. En cas de résultat positif, il existe un risque de faux positif, principalement lié à l'existence d'une MCP : les VPP sont respectivement de 95, 68 et 50 % pour les trisomies 21, 18 et 13 (données Cerba). Un caryotype de confirmation est donc indispensable. Histologiquement, l'examen direct des BT étudie le même tissu placentaire que le DPNI, ce qui n'est pas le cas de la culture de ces BT. Le caryotype sur liquide amniotique est réalisé à partir de cellules à la fois fœtales et placentaires. Par conséquent, puisque l'on redoute un faux positif en lien avec une MCP, une PLA sera privilégiée à chaque fois que cela est possible. Cependant, en cas de DPNI positif aux alentours de 12 à 14 SA et en raison de la très forte VPP, il ne semble pas licite d'attendre 15 ou 16 SA et de perdre le bénéfice d'une interruption médicale de grossesse (IMG) par curetage. Une BT pourra donc être réalisée, avec une très grande prudence sur l'interprétation de l'examen direct. Une discussion avec le laboratoire de cytogénétique est alors indispensable pour apprécier le bénéfice (IMG au premier trimestre/risque [risque de faux positifs]).

Conclusion

Le DPNI reste pour le moment réservé au dépistage des trisomies 21, 18 et 13. Il pourrait s'étendre au dépistage des ACA lorsque leur prévalence n'implique pas un test invasif. Les anomalies gonosomiques et les syndromes microdélétionnels ne sont pas à rechercher. Ce test ne doit pas se substituer au suivi normal de la grossesse et n'est indiqué qu'en l'absence d'anomalie échographique fœtale. Même s'il a fait ses preuves en dépistage primaire, une réflexion est en cours afin de déterminer en termes de santé publique la population à laquelle il devra s'adresser. Néanmoins, il est le meilleur test à l'heure actuelle en cas de grossesse multiple. La relative facilité de réalisation du DPNI ne doit pas faire oublier les principes fondamentaux du respect du libre choix de la patiente de recourir ou non à un dépistage de la trisomie 21. Ce choix devra impérativement être discuté avant toute prescription.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(1):19-24.
2. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16266-71.
3. Chiu RW, Chan KC, Gao Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):20458-63.
4. Fan HC, Quake SR. Sensitivity of noninvasive prenatal detection of fetal aneuploidy from maternal plasma using shotgun sequencing is limited only by counting statistics. *PLoS One* 2010;5(5):e10439.
5. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet* 1995;57(5):1143-50.
6. Yao H, Jiang F, Hu H et al. Detection of fetal sex chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: initial experience in Chinese hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(1):17-24.
7. Yin AH, Peng CF, Zhao X et al. Noninvasive detection of fetal subchromosomal abnormalities by semiconductor sequencing of maternal plasma DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(47):14670-5.
8. Lo KK, Karampoutsou E, Boustred C et al. Limited clinical utility of non-invasive prenatal testing of subchromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 2016;98(1):34-44.
9. Agence de la biomédecine. Rapport 2015. www.agence-bio-medecine.fr/Rapports-annuels-d-activite-2015

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 15)

10. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1330-7.

11. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH.

UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352(9125):343-6.

12. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl*

J Med 2014;370(9):799-808.

13. ACLF. Recommandations pour le dépistage non invasif des anomalies chromosomiques fœtales (DPNI). Version 2. 2015 http://eacrf.org/docs/recommandation-ACLF_DPNI-V2.pdf

État des lieux du diagnostic pré-implantatoire en France en 2017

Pre-implantation genetic diagnosis in France in 2017

T. Lefebvre^{*,**}, J. Laemmers^{*,***}, F. Leperlier^{*}, A. Reignier^{*,**,*}, P. Barrière^{*,**,*},
T. Fréour^{*,**,*}

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP). Il permet à des parents porteurs d'une maladie génétique grave et incurable de concevoir un enfant indemne de cette affection sans risquer une interruption médicale de grossesse (IMG). Cette technique consiste à rechercher sur des embryons conçus in vitro l'anomalie génétique responsable de la maladie qui pourrait être transmise par les parents et à transférer dans l'utérus de la patiente un embryon sain.

Le premier DPI a été réalisé en Angleterre en 1989 par le Pr Handyside et la première naissance issue d'un DPI a eu lieu en 1990. La législation française n'autorise cette technique que depuis 1999. Le DPI est une pratique très encadrée, notamment par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 modifiée le 7 juillet 2011. Il ne peut être pratiqué qu'à titre exceptionnel et sous certaines conditions dans 4 centres spécialisés : Paris-Clamart, Montpellier, Strasbourg et Nantes. L'Agence de la biomédecine (ABM) veille à l'application de ces règles et contribue à l'élaboration des bonnes pratiques.

Epidémiologie

D'après les données de l'ABM issues du rapport annuel d'activité de 2014, le nombre de couples pris en charge en DPI en France a augmenté de 23 % en 2014, 742 couples ont fait une demande et 645 ont été acceptés sur l'ensemble des 4 centres autorisés, avec un raccourcissement significatif des délais de prise en charge, même si ceux-ci varient d'un centre à l'autre. En 2014, 163 enfants sont nés en France après un DPI avec transfert embryonnaire immédiat et 28 après transfert d'embryons congelés (TEC) [1].

En comparaison, en 2014, 87 169 tentatives d'AMP – fécondation in vitro (FIV), fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), TEC, en intraconjugal ou par don de gamètes –, ont été réalisées en France et ont permis la naissance de 18 595 enfants.

En 2011, 16 pays pratiquaient le DPI en Europe, avec 6 370 cycles de stimulation ovarienne. Cette technique a permis la naissance de 996 enfants. Le pays réalisant le plus de DPI était l'Espagne avec 2 887 cycles réalisés (2).

Indications

Le DPI est proposé aux couples qui risquent de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment où la démarche de DPI est initiée. Ces pathologies sont en général découvertes lors d'une infertilité, d'un bilan de fausses couches à répétition, d'antécédents familiaux de pathologies génétiques ou d'antécédents personnels de grossesse avec fœtus atteint ou naissance d'enfant atteint.

Au total, en France, la technique du DPI est validée pour 202 indications différentes, et ce nombre ne cesse d'augmenter selon les demandes. Il existe 2 grands types d'indications en DPI : les translocations (cytogénétique) et les maladies monogéniques (biologie moléculaire), réparties à peu près également en France (52,5 % pour les translocations en 2012) [3].

La présence d'une translocation chez l'un des membres du couple est généralement mise en évidence lors d'un bilan de fausses couches à répétition (4, 5) ou lors du bilan d'infertilité masculine devant des anomalies des paramètres spermatiques.

* Service de médecine et biologie du développement et de la reproduction, CHU de Nantes.

** Faculté de médecine, université de Nantes.

*** Inserm UMR 1064, Nantes.

Points forts⁺⁺

» Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) permettant à des parents porteurs d'une maladie génétique grave et incurable de concevoir un enfant indemne de cette affection.

» Le DPI est actuellement pratiqué dans 4 centres d'AMP en France (5 courant 2017). Le nombre de prises en charge est en augmentation constante avec un raccourcissement du délai d'attente.

Mots-clés

Assistance médicale à la procréation

DPI moléculaire

DPI cytogénétique

Génétique

Le risque principal pour le couple est la survenue de fausses couches à répétition, mais également d'anomalies chromosomiques graves viables chez les fœtus, telles que la trisomie 18. Le DPI représente une chance pour ces couples d'obtenir plus rapidement la naissance d'un enfant vivant en évitant une succession de fausses couches (6-8). Selon la localisation et le type de la translocation, des troubles de la spermatogenèse ou des anomalies de la fonction ovarienne peuvent exister, ce qui retentit sur la fertilité spontanée ou les chances de succès en AMP (9-11). Concernant les indications monogéniques, les plus fréquentes sont la mucoviscidose (12,4 % des indications de DPI en France), la maladie de Huntington (9,4 %), la dystrophie myotonique de Steinert (8,2 %), et le syndrome de l'X fragile (4,5 %) [1]. Des indications monogéniques plus rares sont régulièrement ajoutées à la liste des pathologies prises en charge.

Enfin, certaines équipes françaises ont également contribué à la mise en place du DPI-HLA (DPI avec typage *Human Leucocyte Antigen*), parfois appelé technique du "bébé médicament" ou du "bébé double espoir", qui a pour objectif de permettre la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique familiale et qui sera susceptible de soigner son aîné(e) malade de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse. Cette prise en charge complexe reste très peu pratiquée en France.

Conditions réglementaires

Le recours au DPI est réservé aux couples répondant aux critères réglementaires de l'AMP, c'est-à-dire hétérosexuels, vivants, et en âge de procréer. La prise en charge n'est confirmée qu'après validation du bilan biologique et gynécologique de la femme, du bilan spermiologique de l'homme et de la faisabilité des analyses génétiques du DPI. Il s'agit de couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité identifiée, reconnue comme ne pouvant pas être guérie au moment du diagnostic.

Parcours

Une fois l'anomalie génétique identifiée, le couple est adressé par un gynécologue ou un généticien au centre de DPI où un bilan est demandé. Celui-ci comprend au minimum une évaluation de la réserve ovarienne par un bilan hormonal et une échographie pelvienne au troisième jour du cycle, ainsi qu'un spermogramme et les sérologies réglementaires (VIH, hépatites B et C, syphilis).

Le dossier médical du couple est étudié lors d'une concertation pluridisciplinaire par le centre de DPI et le CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) qui valideront ou non la demande de DPI selon l'indication et la faisabilité génétique et gynécologique. Si le dossier est accepté, le laboratoire de génétique commence l'étude de faisabilité qui consiste à mettre au point une analyse sur mesure adaptée au couple et à l'indication précise du DPI. À partir d'échantillons sanguins des membres du couple (et d'autres membres de la famille, si besoin), des tests sont réalisés pour permettre de détecter de façon fiable l'anomalie recherchée sur les cellules du patient avant de pouvoir appliquer la technique aux cellules des embryons qui seront à analyser. Cette étape dure de 3 à 12 mois selon l'indication et la difficulté de mise au point du test adapté à chaque couple. Au CHU de Nantes, après validation de la technique, pour faciliter l'organisation des couples et l'accès à l'information, le couple est reçu dans le centre de DPI pendant une journée pour une consultation pluridisciplinaire comprenant la rencontre avec le généticien, le gynécologue, le biologiste, une sage-femme, l'anesthésiste et la psychologue. L'objectif est d'expliquer les différentes étapes de la FIV et du DPI lui-même ainsi que les possibles résultats à chaque étape et leurs conséquences. À l'issue de cette journée, un consentement libre et éclairé, signé par le couple permet de donner l'accord pour la suite de la prise en charge.

Fécondation in vitro avec micro-injection de spermatozoïdes (FIV-ICSI)

La première étape du DPI repose sur la FIV-ICSI afin d'obtenir des embryons issus des gamètes

Highlights

» *Pre-implantation (PGD) allows parents with a serious and incurable genetic disease to conceive a healthy child.*

» *PGD is currently practiced in 4 ART centers in France. The number of cycles is increasing with a shorter waiting period.*

Keywords

Assisted reproductive technology

Pre-implantation genetic diagnosis

Genetics

parentaux. La patiente est soumise à une induction hormonale pour stimulation ovarienne. Le protocole de stimulation est adapté à la patiente selon son âge, son indice de masse corporelle (IMC), ses éventuels antécédents de prise en charge en AMP et son bilan de réserve ovarienne. Ce protocole consiste en une stimulation multifolliculaire par des injections de gonadotrophines pendant 10 à 12 jours sous surveillance stricte par monitoring échographique et dosages hormonaux (estradiolémie, progestéronémie et hormone lutéinisante plasmatique). Lorsque les follicules atteignent 17 à 18 mm, l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine). La ponction folliculaire a lieu au bloc opératoire environ 36 heures après ce déclenchement. Elle est réalisée sous contrôle échographique, par voie vaginale, sous anesthésie locale ou générale selon le choix de la patiente en accord avec l'anesthésiste. Les ovocytes et les spermatozoïdes recueillis sont préparés puis sont mis en fécondation par la technique de FIV-ICSI, qui consiste à injecter un spermatozoïde dans chacun des ovocytes matures. La technique de l'ICSI est systématiquement utilisée en DPI, quelle que soit la qualité du sperme, afin de limiter les risques de contamination du diagnostic génétique des cellules embryonnaires par des spermatozoïdes et/ou des cellules de la granulosa non impliqués dans la formation de l'embryon. À partir de cet instant, chaque ovocyte, qui deviendra potentiellement un embryon, est identifié par un numéro qui le suivra tout au long de la tentative pour s'assurer de la bonne identification des embryons en vue de l'analyse génétique. Les signes de fécondation sont recherchés le lendemain de la ponction, et les ovocytes fécondés sont placés en culture afin de commencer leurs divisions cellulaires. L'efficacité du DPI est conditionnée par le nombre d'embryons sains obtenus, et donc en amont par le nombre d'ovocytes recueillis. Il est par conséquent crucial de gérer au mieux la stimulation ovarienne afin d'optimiser la réponse ovarienne et le nombre d'ovocytes matures recueillis. La sélection des patientes à réserve ovarienne suffisante est dans ce contexte plus stricte en DPI que pour un cycle d'AMP classique.

Biopsie embryonnaire

Au troisième jour de leur développement, les embryons sont minutieusement observés pour

s'assurer que leur morphologie et leur développement sont compatibles avec le prélèvement des cellules nécessaires à l'analyse génétique. Dans notre expérience, près de 70 % des ovocytes injectés évoluent correctement jusqu'à J3, et 65 % de ces embryons sont compatibles avec une biopsie. Afin d'être biopsié, l'embryon est maintenu à l'aide d'une pipette large. Une brèche est réalisée dans la zone pellucide (capsule glycoprotéique entourant l'embryon) et permet l'aspiration de 1 ou 2 cellules embryonnaires (appelées blastomères) à l'aide d'une pipette plus fine (12). L'analyse sur 2 cellules permet d'augmenter la fiabilité des résultats obtenus (13), mais cette stratégie peut avoir des répercussions sur le développement embryonnaire ultérieur. L'embryon est ensuite replacé dans des conditions de culture favorables à son développement et les cellules sont transmises au laboratoire de génétique concerné par l'analyse à réaliser (cytogénétique ou de biologie moléculaire).

Diagnostic

Une fois la biopsie réalisée, le diagnostic génétique est commencé le jour même pour chaque embryon. Seule la pathologie pour laquelle le couple présente un risque de transmission à la descendance est recherchée.

La technique utilisée en cytogénétique est celle de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) qui permet de mettre en évidence une région d'intérêt sur les chromosomes spécifiquement étudiés dans le cadre de l'indication du DPI (14, 15). La technique la plus utilisée en biologie moléculaire est celle de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui permet d'amplifier le gène à étudier puis de séquencer la zone d'intérêt afin de mettre en évidence les marqueurs spécifiques de la pathologie recherchée ou les marqueurs parentaux. On peut ainsi déterminer si l'embryon est porteur ou non de la mutation identifiée chez le couple.

Le lendemain, soit le quatrième jour de la tentative, l'analyse génétique des embryons est finalisée. L'analyse est impossible pour moins de 10 % des embryons par absence de noyau dans les cellules biopsiées. Les embryons indemnes de la pathologie recherchée (environ 50 % en biologie moléculaire et 30 % en cytogénétique dans notre centre) peuvent être transférés ou congelés si leur développement le permet. Les embryons atteints de la pathologie recherchée sont détruits.

Transfert embryonnaire

C'est également au quatrième jour que les embryons sont observés par le biologiste de la reproduction pour s'assurer qu'ils ont continué leur développement. Plus de 90 % des embryons ainsi manipulés poursuivent leur développement in vitro. Le biologiste sélectionne ensuite le ou les embryons indemnes présentant une évolution satisfaisante afin de procéder au transfert in utero. Un entretien est proposé au couple pour faire le point sur la tentative avec les différents médecins (gynécologue, biologiste et généticien) avant de réaliser le transfert. Le ou les embryons sont déposés dans la cavité utérine par voie vaginale au moyen d'un cathéter souple et fin, sous contrôle échographique. Les embryons surnuméraires indemnes peuvent être vitrifiés avec le consentement du couple en vue d'une prochaine tentative en cas d'échec ou d'une deuxième demande d'enfant si le premier transfert aboutit.

Suivi

À la suite de la ponction ovocytaire, un traitement de soutien de la phase lutéale par progestérone intravaginale 200 mg 2 fois par jour pendant 20 jours est prescrit. Une prise de sang avec dosage des bêta-hCG est réalisée 12 jours après le transfert embryonnaire. Si la grossesse est confirmée, une première échographie est programmée précocement pour en déterminer l'évolutivité, le nombre d'embryons et vérifier la position intra-utérine. En l'absence de grossesse, après analyse des résultats et de la procédure, une nouvelle tentative ou le transfert d'un embryon congelé est proposé. Dans de rares cas et selon l'indication, un diagnostic prénatal (DPN) peut être recommandé par le généticien.

Quel avenir pour le DPI ?

La technique actuelle fondée sur le prélèvement de 1 ou 2 blastomères au troisième jour de développement embryonnaire impose l'analyse des embryons pour lesquels l'évaluation morphologique donne peu d'informations sur la capacité développementale, donc les chances d'implantation. De plus, le prélèvement de 2 cellules peut être péjoratif sur le développement ultérieur de l'embryon, pénalisant ainsi ses chances d'implantation en cas de transfert. La technique de

biopsie au stade blastocyste (5^e ou 6^e jour de développement) se développe largement et semble apporter des résultats très encourageants. Elle permet notamment d'améliorer la sélection embryonnaire en limitant l'analyse génétique aux seuls embryons ayant un développement pré-implantatoire satisfaisant. Elle permet aussi de prélever facilement plusieurs cellules du trophoblaste, augmentant ainsi la fiabilité du diagnostic génétique. Nous déployons actuellement cette technique au CHU de Nantes.

La réglementation française actuelle limite le diagnostic génétique à l'anomalie génétique identifiée chez l'un des membres du couple et susceptible d'être transmise à la descendance. Or, la FIV chez l'homme aboutit au développement d'une majorité d'embryons aneuploïdes, en particulier chez les femmes d'âge reproductif avancé (16). Ces embryons ne s'implantent généralement pas, ou aboutissent à une fausse couche précoce. L'analyse du développement embryonnaire au laboratoire ne permet malheureusement pas de distinguer les embryons euploïdes des embryons aneuploïdes. Seule l'analyse génétique de l'ensemble des chromosomes présents dans les cellules embryonnaires autorise cette classification. Cette technique, appelée dépistage génétique pré-implantatoire (*pre-implantation genetic screening* ou PGS), est autorisée dans de nombreux pays, mais interdite en France. Diverses techniques sont utilisées, mais la grande majorité explore l'intégralité des chromosomes embryonnaires. Même si son intérêt clinique reste discuté par certaines équipes (17), de nombreuses études internationales concluent à une amélioration des résultats en FIV grâce à la sélection des embryons euploïdes, avec une augmentation des taux de grossesses et de la rapidité d'obtention du succès (18). Les techniques de génétique les plus récentes autorisent l'analyse conjointe de l'euploïdie embryonnaire à l'échelle du génome et la recherche d'une anomalie ponctuelle, du type de celles prises en charge en DPI en France (19). La question d'une optimisation de l'efficacité du DPI en associant la recherche de la maladie et l'évaluation de l'euploïdie, afin d'exclure à la fois les embryons aneuploïdes et ceux atteints de la maladie, pourra donc se poser à l'avenir, même si la réglementation française ne l'autorise pas à ce jour. Une autre approche expérimentale fondée sur le diagnostic pré-implantatoire non invasif est également en cours de développement dans différentes équipes de pointe (20). Le principe consiste à analyser les rares molécules d'ADN relarguées par les embryons dans le milieu de culture pendant leur développement, afin de déterminer la présence ou non de la pathologie. Cette approche séduisante permettrait

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

notamment de s'affranchir de la biopsie embryonnaire, acte invasif pouvant potentiellement altérer le développement embryonnaire s'il est mal réalisé. Cependant, cette technique souffre de plusieurs limites à l'heure actuelle (21). La première réside dans la quantité extrêmement faible d'ADN présent dans le milieu de culture, parfois trop faible pour permettre son analyse. La deuxième concerne le risque

de contamination par un ADN extérieur qui ne serait pas d'origine embryonnaire. Ces limites et les résultats très préliminaires disponibles actuellement ne laissent pas espérer une application rapide de cette technique en DPI, mais le développement de techniques d'analyse génétique plus performantes pourrait permettre des avancées significatives de cette méthode prometteuse dans les prochaines années. ■

Références bibliographiques

1. Rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2014. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/diag-prenat/03-preimpl/synthese.htm
2. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) ; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reprod* 2016;31(2):233-48.
3. Conseil de l'Europe. Document de base sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal. Situation clinique – Situation juridique. CDBI/INF (2010). www.coe.int/t/dg3/health-bioethic/Source/INF_2010_6_dpdpn_fr.pdf

4. De La Fuente-Cortés BE, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez M, Garcia-Vielma C, De la Rosa Alvarado RM, Cortes-Gutierrez EL. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):543-8.
5. Ozawa N, Maruyama T, Nagashima T et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;90(4):1301-4.
6. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006;13(6):869-74.

7. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 2010;94(1):283-9.
8. Keymolen K, Staessen C et al. A proposal for reproductive counselling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2009;24(9):2365-71.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr



maternov

MATERNOV NAUSÉES®

N°1* des produits contre les nausées de grossesse



Données bibliographiques sur la réduction des nausées et vomissements de la grossesse^(1,2,3)

88 %



Réduction des nausées

77 %



Réduction des vomissements

> **Gingembre exclusif qualité GINGERIN™**

250 mg

- Seul produit conforme aux recommandations et données bibliographiques
- Procédé de fabrication exclusif en Europe (Brevet déposé)
- Fabriqué en France

(1) Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. Ozgöl G, Göl M, Simbar M.. *J Altern Complement Med*. 2009
(2) Vutyavanich T et al. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001 ;97 :577-82.
(3) Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther* 2002 ;8 :89-91
(*) Produits dont le statut est complément alimentaire - Données Cellpharm à fin janvier 2015

Références bibliographiques (suite de la page 20)

9. Solari AJ. Synaptonemal complex analysis in human male infertility. *Eur J Histochem* 1999;43(4):265-76.
10. Leng M, Li G, Zhong L, Hou H, Yu D, Shi Q. Abnormal synapses and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). *Fertil Steril* 2009;91(4):1293.e17-22.
11. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111(3):328-33.
12. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD consortium. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Human Reprod* 2011;26(1):41-6.
13. Emiliani S, Gonzales-Merino E, Englert Y, Abramowicz M. Comparison of the validity of preimplantation genetic diagnosis for embryo chromosomal anomalies by fluorescence in situ hybridization on one or two blastomeres. *Genet Test* 2004 Spring;8(1):69-72.
14. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Human Reprod* 2011;26(1):33-40.
15. Harton GL, Harper JC, Coonen E, Pehlivan T, Vesela K, Wilton L; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. *Human Reprod* 2011;26(1):25-32.
16. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014;101(3):656-663.e1.
17. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016;31(8):1668-74.
18. Lee E, Illingworth P, Wilton L, Chambers GM. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review. *Hum Reprod* 2015;30(2):473-83.
19. Yan L, Huang L, Xu L et al. Live births after simultaneous avoidance of monogenic diseases and chromosome abnormality by next-generation sequencing with linkage analyses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(52):15964-9.
20. Shamonki MI, Jin H, Haimowitz Z, Liu L. Proof of concept: preimplantation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media. *Fertil Steril* 2016;106(6):1312-8.
21. Handyside AH. Noninvasive preimplantation genetic testing: dream or reality? *Fertil Steril* 2016;106(6):1324-5.

Dépistage génétique dans le cadre du don d'ovocytes : jusqu'où aller ?

Genetic screening in oocyte donation: how far to go?

P. Landrieu*

Comprendre l'enjeu du dépistage génétique dans le cadre du don d'ovocytes nécessite de le situer dans la problématique générale de la génétique médicale préventive. Tout dépistage génétique doit répondre à quelques questions basiques : à quelle(s) population(s) souhaite-t-on l'appliquer ? Quelle(s) affection(s) veut-on détecter ? Quelles sont les techniques pertinentes ? La présente discussion est centrée sur les affections monogéniques.

Populations candidates : plusieurs situations, de complexité croissante

La famille à risque

Elle fait l'objet d'un "dépistage ciblé" : l'affection génétique et de plus en plus la mutation responsable sont celles que l'anamnèse met en évidence chez un apparenté de l'un des futurs parents ; le dépistage ciblant la mutation est mis en place lorsque le risque a priori, calculé à partir de la proximité génétique entre le cas index et le futur parent biologique, apparaît significatif. Cette détection, la plus simple sur le plan éthique et technique, est couramment pratiquée, donc l'est déjà aussi chez les donneuses d'ovocytes, du moins lorsque la consultation pré-don s'applique à une enquête généalogique bien systématisée. Une situation, particulière au don de gamètes, est celle où c'est le parent receveur qui se révèle porteur hétérozygote d'une génopathie fréquente, ce qui induit de dépister le donneur, ici sans possibilité de cibler une mutation précise.

Le groupe à risque (groupe ethnique, habituellement)

Il fait également l'objet d'un dépistage orienté, ici sans connaissance préalable de la mutation à détecter chez chaque individu testé. Ce type de dépistage, déjà pratiqué, est généralement proposé lorsqu'un futur parent biologique fait partie d'une ethnie à risque (par exemple : drépanocytose, thalassémie). Ce dépistage est parfois sollicité par le patient lui-même, incité par une information intracommunautaire (par exemple : maladie de Tay-Sachs). Outre l'anamnèse, il fait appel à des techniques biochimiques classiques (électrophorèse de protéines, enzymologie) et/ou à des techniques de *screening* de mutations dans le(s) gène(s) responsable(s).

La population générale (ou certaines de ses composantes)

Le dépistage, conçu dans un cadre périconceptionnel, se veut ici systématique, aveugle. Les enjeux techniques, économiques, culturels sont alors beaucoup plus lourds : nécessité d'une logistique médicale importante, d'une bonne acceptabilité dans la population, de tests génétiques de haute technologie, générateurs de nombreux cas appelant une interprétation spécialisée. Sa mise en œuvre pour l'ensemble de la population semble peu réaliste à court terme.

Les donneuses d'ovocytes, dont le nombre est proche de 2 000 par an en France, constituent-elles (ainsi que les pères biologiques) une population pertinente pour un dépistage systématique ? Plusieurs arguments plaident en ce sens :

➤ l'encadrement médical poussé dont bénéficie le don : il crée les conditions d'une faisabilité correcte, permettant de considérer cette population

* Conseil en génétique, staff don d'ovocytes, institut mutualiste Montsouris, Paris.

Mots-clés

Don d'ovocytes

Dépistage génétique

Maladies monogéniques

NGS

Points forts⁺

- » Les donneuses d'ovocytes constituent un échantillon de la population générale favorable à la mise à l'épreuve de programmes de dépistage génétique systématique.
- » Les maladies monogéniques candidates pourraient en premier lieu être les maladies récessives sévères dont l'incidence est supérieure à 1/10 000 naissances : mucoviscidose, amyotrophie spinale, dystrophie musculaire de Duchenne.
- » Les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN augmentent à la fois la fiabilité du criblage des gènes et l'incidence des difficultés techniques et éthiques.
- » Un tel dépistage devrait organiser une chaîne fonctionnelle de décisions entre acteurs du don d'ovocytes, spécialistes moléculaires des gènes testés et généticiens cliniciens.

Highlights

» *Oocyte donors constitute a panel of the general population favorable for testing programs of genetic screening.*

» *Candidate monogenic diseases in the first place could be those severe recessive diseases with an incidence > 1/10 000 births: mucoviscidosis, spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy.*

» *New Generation Sequencing techniques increase both the reliability of gene screening and the incidence of technical and ethical difficulties.*

» *Such a screening program should organize a functional decision chain between actors of oocyte donation, molecularists of tested genes and clinical geneticists.*

Keywords

Oocyte donation

Genetic screening

Monogenic diseases

NGS

non comme "privilégiée" par rapport à la population générale, mais comme une de celles permettant de facto de mettre à l'épreuve des programmes susceptibles d'être un jour offerts à tous les couples ;

► l'information suscite une demande croissante chez les patients concernés, et surtout au sein d'équipes médicales portées à penser que leur implication dans une procréation assistée leur confère des responsabilités éthiques, voire médico-légales ;

► quels principes éthiques pourraient s'opposer à l'utilisation de techniques moléculaires, dès lors qu'un dépistage systématique par technique génétique (cytogénétique classique) est déjà pratiqué chez les donneurs de gamètes ? ;

► l'acceptation récente de donneuses nullipares fragilisant la détection anamnétique de maladies récessives ;

► enfin, certaines spécificités génétiques de l'ovocyte renforcent cette attente : capacité, à lui seul, de transmettre des affections dont la donneuse ne porte pourtant aucun stigmate clinique (affections récessives et amplification de mutations instables portées par l'X ; mutations de gènes à empreinte maternelle ; amplification de mutations du génome mitochondrial ; présence de molécules à effet épigénétique). Les arguments contraires ne sauraient être méconnus. Au-delà des arguments idéologiques courants ("porte ouverte à l'eugénisme", "inégalité de l'offre de soins", etc.), ils apparaissent plutôt comme une liste de difficultés à surmonter : contraintes supplémentaires imposées aux candidates donneuses ; déficit de préparation, ou de connexion à des centres de génétique clinique, nombreux centres de don d'ovocytes ; habituelle discontinuité fonctionnelle entre le spécialiste moléculaire du gène testé et celui capable d'arrêter et d'expliquer les décisions cliniques.

Quelles affections monogéniques dépister ?

Dans le cadre d'un dépistage systématique à l'aveugle, un consensus intuitif incite à prioriser les affections fréquentes, sévères, accessibles à un "dépistage fiable". Mais où situer les seuils ? La diversité des déterminants de nature technique, économique et culturelle, ainsi que leur évolutivité font que ces seuils relèvent de choix empiriques ou politiques, à réévaluer périodiquement.

Un exemple illustre bien cette complexité : faut-il dépister la plus fréquente des affections autosomiques récessives, l'hémochromatose classique (gène HFE) ? Sa prévalence atteint 1/200 dans les populations nord-européennes, donc celle des hétérozygotes environ 1/7 (prédominance des mutations C282Y et H63D). Plusieurs arguments plaident contre une détection systématique : outre la mixité ethnique française, le début tardif, la pénétrance et l'expression variables (seulement la moitié des homozygotes ont des signes de surcharge en fer), le nombre de variants géniques à effet phénotypique incertain et l'accessibilité à un traitement. De ce fait, le dépistage chez une candidate au don ne semble légitime – en premier lieu dans son propre intérêt – que lorsque son anamnèse familiale s'avère positive. La détection d'un état hétérozygote, ou même homozygote, est-elle pour autant un motif d'exclusion du don ? Dans l'absolu, non. Cependant, une telle détection implique en principe d'en informer le couple receveur, de tester le père biologique, d'initier la prise en charge transgénérationnelle d'un statut d'hétérozygote. On conçoit que la tendance à exclure, dans ce type de situation, soit liée non pas tant à la gravité potentielle de la maladie qu'aux contraintes de la transmission de l'information génétique.

Affections autosomiques récessives régulièrement sévères

Les principales (**tableau**), où ce qualificatif est peu discuté, ont une incidence de cet ordre (par naissance, ordre décroissant, France).

Drépanocytose majeure (gène HBB)	1/2 400
Mucoviscidose (gène CFTR)	1/4 700
Amyotrophie spinale (gène SMN)	1/6 à 10 000
Hyperplasie congénitale des surrénales (gène 21-OHase)	1/15 000
Phénylcétonurie (gène PAH)	1/16 000
Polykystose rénale (gène PKHD1)	1/20 à 40 000
Ataxie de Friedreich (gène FXN)	1/50 000

Si l'on décide qu'une détection systématique doit être initiée pour les affections dont la fréquence est supérieure à 1 pour 10 000 naissances (soit une fréquence des hétérozygotes > 1/50), on voit que

la mucoviscidose et l'amyotrophie spinale sont les 2 maladies principalement concernées par l'utilisation de techniques génomiques (la drépanocytose étant déjà dépistée dans les populations à risque par technique d'électrophorèse protéique).

◆ *La mucoviscidose*

Dans la population française, la fréquence des hétérozygotes est voisine de 1 personne sur 35. Le dépistage d'hétérozygotie est proposé chez des individus de la population générale lorsque le conjoint est déjà connu comme porteur d'une mutation CFTR hétérozygote. Il repose sur la recherche de mutations fréquentes (30 à 50 mutations, le plus souvent), éventuellement sur une analyse complète par séquençage, sur la base de recommandations européennes (1) et françaises. Des expériences de dépistage systématique, par techniques génomiques classiques, chez des donneurs de gamètes sont couramment pratiquées dans plusieurs centres de différents pays (États-Unis, Angleterre, Europe, etc.), mais le principal écueil concerne la diversité des mutations pathogènes (> 2 000 répertoriées) et la variabilité de leur fréquence en fonction de l'origine ethnique des individus. Il en résulte une disparité dans la sensibilité des kits de dépistage utilisés, qui peut varier de 40 à 95 % selon les populations.

◆ *L'amyotrophie spinale*

Elle illustre à la fois une bonne faisabilité du dépistage, globalement plus simple que celui de la mucoviscidose, mais aussi l'anticipation d'un risque difficilement compressible de faux négatifs. La fréquence des hétérozygotes est d'environ 1 personne sur 40. La maladie est liée dans 95 % des cas à une délétion impliquant l'exon 7 du gène SMN1. Celle-ci est détectable à l'état hétérozygote par une technique générique, maîtrisée en routine par 4 laboratoires nationaux au moins, consistant à quantifier le nombre de copies de ce gène. Toutefois, dans un dépistage systématique, échapperaient à cette technique environ 6 % d'hétérozygotes, du fait de divers événements rares touchant cette région génomique relativement instable : duplication en cis du gène masquant une délétion sur l'autre allèle ; mutation ponctuelle ou autre microremaniement intragénique ; mutation de novo dans la lignée germinale, etc. (2-5). L'expérience du dépistage systématique chez des donneurs de gamètes reste limitée (6).

Prioriser le père biologique ? Sur un plan théorique, dépister d'abord le père biologique aurait

quelques avantages : motivation a priori meilleure chez les demandeurs du don, limitation du nombre de donneuses auxquelles imposer des tests et meilleur ciblage de leur dépistage. Cependant, plusieurs arguments inverses sont avancés par les praticiens de terrain : difficultés multiples liées à la création de fait de 2 pools de donneuses, "testées" et "non testées" ; paradoxe que les contraintes supplémentaires soient imposées à la donneuse par les bénéficiaires du don, plutôt que l'inverse ; échappement à cette option des maladies spécifiquement transmissibles par l'ovocyte.

Génopathies liées à l'X

◆ *La myopathie de Duchenne (gène DMD)*

C'est la plus fréquente des génopathies récessives sévères liées à l'X. Un dépistage "à l'aveugle" de femmes conductrices est déjà pratiqué dans de rares familles où le sujet myopathe index n'est pas accessible et où des apparentées demandent à être testées. Dans ce gène de dimension record, la stratégie génomique classique doit se faire par étapes : recherche de délétions/duplications intragéniques dans les régions à risque par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) quantitative multiplex (70 % des mutations répertoriées) ; en cas de résultat négatif, recherche, par séquençage à haut débit, de mutations ponctuelles dans les exons et les jonctions les plus exposés (25 % des cas). Dans moins de 5 % des cas, il est nécessaire d'aller séquencer les régions introniques, uniquement accessibles par l'étude de la biopsie musculaire.

L'incidence de la maladie est élevée (1/3 500 nouveau-nés mâles), mais le mode de ségrégation explique la faible fréquence des conductrices (1 femme sur 1 750). Dans la population actuelle des donneuses d'ovocytes, on serait donc amené à dépister 1 conductrice tous les 2 ans en moyenne. Les quelques laboratoires français compétents testent actuellement 300 à 400 conductrices potentielles par an. Compte tenu des progrès de l'automatisation, l'élargissement de cette détection aux candidates au don d'ovocytes semble techniquement envisageable.

◆ *L'Xqfra*

Ce syndrome de retard mental, plus fréquent chez le garçon (1/4 500) que chez la fille (1/9 à 10 000), est lié à l'amplification d'un triplet CCG dans le gène FMR1. La probabilité d'expansion, via l'ovogenèse, d'une prémutation (56 à 200 triplets) en mutation

complète (> 200 triplets) est globalement de 15 à 20 %. Une expansion de plus de 70 triplets est par ailleurs fréquemment responsable d'insuffisance ovarienne précoce (IOP). La prévalence des femmes porteuses de prémutation est de 1 ou 2 sur 100. Des kits de détection, utilisant une PCR en conditions adaptées, suivie d'électrophorèse capillaire sont utilisés dans une dizaine de laboratoires français. Plusieurs centaines de patients sont testés chaque année, soit au sein de familles avec mutation complète, soit pour le diagnostic de syndromes d'IOP ou d'ataxie-tremblement. Une détection préconceptionnelle systématique a déjà été expérimentée. Dans une étude, la comparaison du coût estimé des soins, sa vie durant, pour un patient atteint d'un retard mental sévère (> 350 000 \$) avec celui du test débouchant sur une éventuelle interruption médicale de grossesse (IMG) [100 \$] était un des arguments en faveur de la détection (7). À l'inverse du dépistage d'un état hétérozygote pour une affection récessive, le dépistage de prémutation FMR1 a valeur de "test présymptomatique" pour le risque d'IOP, spécialement contraignant chez une donneuse nullipare, puisqu'il impose un encadrement éthique strict.

Affections monogéniques dominantes

Les génopathies d'expression régulière sont repérées par la simple anamnèse familiale, complétée par l'examen clinique de la donneuse : l'éventuel dépistage est alors ciblé. Les interrogations viennent surtout des affections à expression très variable et/ou à taux élevé de néomutations. Heureusement, les plus fréquentes sont souvent repérables par un examen cutané vigilant, et sont majoritairement bénignes (neurofibromatose de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, etc.), donc guère candidates à un dépistage biologique systématique.

Affections à hérédité mitochondriale

Dans ce cadre, la mutation 3243A>G est de loin la plus candidate à un dépistage systématique : l'incidence d'un taux détectable dans le sang est d'environ 1/1 000, du moins à la naissance, âge de meilleure détectabilité. Les phénotypes très sévères (neurologiques, musculaires, cardiaques, etc.), liés à un fort taux d'hétéroplasmie, sont rares et ne justifient sans doute pas un dépistage aveugle. Une détection paraît raisonnable lorsque, dans la famille de la don-

neuse, un phénotype modéré mais témoignant d'un taux inquiétant d'hétéroplasmie "ségrège" de façon compatible avec une hérédité maternelle : le plus typique est l'association diabète et surdité.

Quelles techniques de dépistage ? Nouvelles technologies, nouveaux défis

L'approche de ces dépistages est bouleversée par la diffusion rapide des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS). L'automatisation et la micronisation des diverses étapes (constitution de bibliothèques, amplification des fragments d'ADN, séquençage haut débit, soumission aux logiciels d'analyse) permettent d'élaborer à la carte des "puces de reséquençage" ciblant les gènes d'intérêt. Pour un coût abordable, en un temps record, toutes les séquences codantes ou régulatrices peuvent être analysées, ainsi que tous les types de mutations, y compris ceux qui échappent au séquençage classique (délétions et duplications de grande taille, mosaïcisme, etc.).

Ces techniques, déjà à l'œuvre dans le dépistage de porteurs de mutations CFTR (8), sont également opérationnelles pour le criblage de gènes de structure complexe ou très étendue, comme le gène DMD (9). Ce décuplement de la "sensibilité diagnostique" va cependant de pair avec celui des difficultés techniques et éthiques. La principale difficulté est la détection de nombreux variants géniques sans référence clinique, dont les logiciels de prédiction ne donnent qu'une probabilité plus ou moins grande de pathogénicité et dont la validation fonctionnelle est impensable dans un laboratoire hospitalier ou privé. Dans le cadre d'un dépistage, comment décider du filtrage informatique des résultats ? Doit-on ne retenir qu'un panel prédéterminé et limité de mutations dont la pathogénicité est cliniquement établie ? Faut-il prendre en compte toutes les mutations dont la prédiction de pathogénicité affiche une probabilité supérieure à un pourcentage restant à définir ? Peut-on cacher les autres, même à un patient qui souhaiterait avoir la totalité de ses résultats ? Si l'analyse de ces résultats devient, pour chaque gène, l'affaire d'un généticien moléculaire spécialisé, comment doivent s'opérer le rendu, la décision d'accepter ou non le don d'ovocytes et l'information de la donneuse ? En matière de prévention, où se situent les seuils acceptables d'échec et de situations indécises – produits incontournables de la complexité bio-

logique – à la fois pour les médecins, les patients, les médias, les législateurs, la justice ? Autant de questions ouvertes...

Quelle organisation pratique ?

Un tel dépistage, s'il tendait à une généralisation institutionnelle, pourrait se concevoir selon 2 orientations principales, difficilement miscibles :

► les tests sont validés et remboursés par le système d'Assurance maladie ; les choix stratégiques et leur organisation sont laissés au soin de chaque centre concerné. Cette option aurait l'avantage de la souplesse, les inconvénients de la disparité géo-

graphique, d'un relevé plus complexe des difficultés de terrain et des coûts ;

► les tests, leur interprétation et le conseil à la décision sont concentrés dans un nombre limité de laboratoires, connectés à des centres de génétique, selon un programme initialement financé de manière spécifique (nationale ou régionale). Cette option offrirait une meilleure garantie de coordination et de contrôle de qualité, une budgétisation mieux cadrée, une exploitation scientifique plus aisée, mais elle supposerait des contraintes organisationnelles plus lourdes.

Les choix dépendent de nombreux paramètres : l'un des plus déterminants ne sera-t-il pas la capacité d'organisation et de consensus des équipes en charge du don d'ovocytes ? ■

Remerciements pour leurs informations et leurs avis sur des points spécifiques à : Emmanuelle Girodon (mucoviscidose), Séverine Drunat (amyotrophie spinale), France Leturcq (dystrophie musculaire de Duchenne), Julie Steffann (mutations de l'ADN mitochondrial), Hélène Letur (contraintes particulières au don d'ovocytes).

P. Landrieu déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Castellani C, Macek M Jr, Cassiman JJ et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a european consensus document. *J Cyst Fibros* 2010;9(3):165-78.
2. Raclin V, Saugier-Verber P, Bürglen L, Munnich A, Melki J. De novo deletions in spinal muscular atrophy: implications for genetic counselling. *J Med Genet* 1997;34(1):86-7.
3. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMN1 and SMN2 gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60(6):1411-22.
4. Wirth B, Herz M, Wetter A et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1999;64(5):1340-56.
5. Chen KL, Wang YL, Rennert H et al. Duplications and de novo deletions of the SMN1 gene demonstrated by fluorescence-based carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 1999;85(5):463-9.
6. Callum P, Iger J, Ray M, Sims CA, Falk RE. Outcome and experience of implementing spinal muscular atrophy carrier screening on sperm donors. *Fertil Steril* 2010;94(5):1912-4.
7. Toledano-Alhadeff H, Basel-Vanagaite L, Magal N et al. Fragile-X carrier screening and the prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69(2):351-60.
8. Loukas YL, Thodi G, Molou E, Georgiou V, Dotsikas Y, Schulpis KH. Clinical diagnostic Next-Generation sequencing: the case of CFTR carrier screening. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75(5):374-81.
9. Wei X, Dai Y, Yu P et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):110-8.

Pour en savoir plus...

La présente bibliographie étant réduite à quelques points arbitraires, le lecteur peut consulter, outre ses moteurs de recherche habituels, un document de travail intitulé "Tests de dépistage génétique envisageables chez les donneuses d'ovocyte" (P. Landrieu, 2014), diffusé aux membres du Groupe d'étude du don d'ovocytes (GEDO) et disponible auprès du secrétariat : jeanine.ohl@chru-strasbourg.fr

Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire : le point en 2017

*Hereditary breast and ovarian cancer syndrome:
highlights in 2017*

E. Mouret-Fourme*, S. Menu-Hespel*, C. Saule*, N. Callet**, D. Stoppa-Lyonnet*

Cinq à 10 % des cancers du sein et 10 à 20 % des cancers de l'ovaire se développent dans un contexte de prédisposition obéissant à un modèle mendélien (ou monogénique) autosomique dominant. Les gènes BRCA1, BRCA2, PALB2, d'une part, et MMR (syndrome de Lynch comprenant le risque de cancer de l'ovaire), d'autre part, sont entrés dans la pratique médicale ; d'autres gènes sont encore en cours d'exploration. L'identification d'un variant génétique délétère chez un cas index (personne pour laquelle l'analyse in extenso des gènes associés à une prédisposition donnée est réalisée) autorise la réalisation de tests ciblés chez les apparentés. L'information de la parentèle, dont les modalités ont été précisées dans la loi de bioéthique de 2011 et son décret d'application en 2013, incombe au cas index. Lorsque le variant est présent chez une apparentée testée, des mesures de dépistage et de prévention adaptées sont alors mises en place ; dans le cas contraire, la personne est rassurée, son risque rejoignant celui de la population générale.

Prédispositions génétiques associées au cancer du sein

Avec 54 000 nouveaux cas en 2015, le cancer du sein constitue la première localisation tumorale chez la femme en France (1). En d'autres termes, 1 femme sur 10 développera un cancer du sein avant l'âge de 70 ans. S'il existe des formes familiales fortuites de cancer du sein, reflet de leur fréquence dans la population générale, le risque relatif (RR) d'une femme dont la mère ou la sœur a été atteinte est de 2. Une part de ce RR élevé est liée à l'existence de facteurs génétiques obéissant à un modèle men-

délien autosomique dominant avec une pénétrance – risque tumoral – élevée. Le corollaire d'une transmission autosomique est une origine de la prédisposition autant paternelle que maternelle.

Mis à part de très rares situations de prédisposition (< 1/10 000), caractérisées par une forme syndromique particulière, telles que le syndrome de Li-Fraumeni (TP53), la maladie de Cowden (PTEN), le syndrome de Peutz-Jeghers (STK11) et le cancer gastrique diffus héréditaire associé à un risque de carcinome lobulaire infiltrant du sein (CDH1), les cancers du sein associés à une prédisposition mendélienne n'ont pas de caractéristiques cliniques spécifiques.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été identifiés en 1994 et 1995 par liaison génétique à partir de familles à cas multiples de cancer du sein et de l'ovaire. Moins de 5 % (1/20) des femmes atteintes d'un cancer du sein sont porteuses d'un variant constitutionnel (mis en évidence à partir de l'ADN extrait des globules blancs circulants, témoin du patrimoine génétique de la personne testée) délétère de l'un de ces 2 gènes. Dans la population générale, on retient qu'au moins 1 personne sur 500, homme ou femme, est porteuse d'un tel variant. Le risque de cancer du sein cumulé à l'âge de 70 ans est de 57 % (IC₉₅ : 47-66) pour BRCA1 et de 49 % (IC₉₅ : 40-57) pour BRCA2 dans la méta-analyse de S. Chen et al. (2). Un cas de cancer du sein avant l'âge de 51 ans dont le phénotype tumoral est triple négatif, c'est-à-dire caractérisé par l'absence de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone et d'amplification du gène HER2, est un élément d'orientation vers une prédisposition génétique BRCA1. Si l'âge moyen au diagnostic d'un premier cancer est jeune (en moyenne de 41 ans) [3], il y a cependant une large distribution des âges au diagnostic, entre 30 ans, voire exceptionnellement moins, et plus

* Département de biologie des tumeurs, service d'oncogénétique, institut Curie, Paris et Saint-Cloud.

** Département d'oncologie médicale, institut Curie, Paris et Saint-Cloud.

Points forts⁺⁺

» Les indications de consultation de génétique reposent sur les antécédents familiaux, personnels, les caractéristiques tumorales ou encore sur l'identification chez un apparenté d'un variant délétère dans un gène de prédisposition.

» Le séquençage à très haut débit permet l'analyse conjointe dans le cadre de recherche de nouveaux gènes (analyse en panel de gènes). Des études d'épidémiologie génétique visant à préciser les risques tumoraux et mettant à contribution les familles sont indispensables avant leur introduction dans la pratique diagnostique.

» L'inactivation tumorale ovarienne des gènes BRCA1 ou BRCA2, qu'elle soit constitutionnelle ou somatique, conduit chez les patientes en rechute et dont la tumeur est sensible aux sels de platine à la prescription d'inhibiteurs de PARP. Cet enjeu thérapeutique amène à recommander dès le diagnostic à toute femme atteinte d'un cancer de l'ovaire de haut grade une consultation de génétique.

de 65 ans. Après un premier cancer, le RR d'atteinte controlatérale est néanmoins de 3 à 4 par rapport à celui des femmes atteintes d'un cancer sporadique. Le défaut de pénétrance et la variabilité des âges au diagnostic reflètent l'existence de facteurs modificateurs des risques, qu'ils soient génétiques ou non. La caractérisation de ces facteurs modificateurs est un enjeu épidémiologique majeur ayant pour objectif une estimation individuelle du risque. Les études françaises GENEPSO et GEMO contribuent à leur identification.

L'autre enjeu, non spécifique aux gènes BRCA1 et BRCA2, est la caractérisation de variants de signification biologique et donc clinique inconnue. Aujourd'hui, les laboratoires d'oncogénétique identifient autant de variants retenus comme délétères, car introduisant le plus souvent un signal d'arrêt de synthèse de la protéine, que de variants de signification inconnue (VSI). La classification des VSI de BRCA1 ou BRCA2 est particulièrement complexe du fait de l'absence de test fonctionnel examinant l'ensemble des fonctions de leur protéine respective. Une fois de plus, les outils de classement les plus performants reposent sur la contribution des familles à cas multiples de cancer du sein ou de l'ovaire dans lesquelles ségrège un VSI. Les bases de données de classification des VSI d'un gène ou d'un groupe de gènes constituent aujourd'hui des enjeux majeurs de propriété intellectuelle. L'étude nationale COVAR contribue à leur classification.

Le gène PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*), identifié par une approche gène candidat dans des études cas-témoins, est entré récemment dans la pratique diagnostique. Le corollaire du mode de son identification est que la pénétrance, résultante de facteurs modificateurs de risque encore non identifiés, est aujourd'hui moins précise que celle des variants délétères BRCA1 et BRCA2. Néanmoins, on retient actuellement que le niveau moyen de risque mammaire est proche de celui de BRCA2, soit 35 % de risque jusqu'à 70 ans (IC_{95} : 26-46) [4]. Les variants délétères du gène PALB2 sont rares, 10 fois moins fréquents que ceux de BRCA1 ou 2. De plus, il est à noter que PALB2, comme BRCA2, est l'un des gènes de la maladie de Fanconi, maladie dont sont atteints les enfants lorsqu'ils sont porteurs d'un variant délétère sur chacune des 2 copies du gène.

Le séquençage très haut débit (ou *Next Generation Sequencing* [NGS]) et ses capacités formidables d'analyse d'un grand nombre de gènes candidats (CHEK2, ATM, BRIP1, etc.) [approche en panel de gènes], voire de la totalité des parties codantes des gènes (exome), sur un très grand nombre de femmes atteintes d'un cancer du sein permettent d'identifier de nombreuses femmes porteuses d'un variant délétère de tel ou tel gène. Le défi actuel est d'estimer les risques tumoraux associés (5). Des projets de recherche au niveau national (projet TUMOSPEC-Unicancer) et international sont en cours et des groupes de réflexion professionnels (par exemple, groupe Génétique et Cancer) se sont constitués pour permettre de préciser les risques tumoraux, de connaître l'histoire naturelle de ces tumeurs et d'établir des recommandations de prise en charge.

Prédispositions génétiques aux cancers épithéliaux de l'ovaire

Environ 4 500 cas de cancer de l'ovaire, dont 90 % sont d'origine épithéliale, sont diagnostiqués chaque année en France. Le risque cumulé au cours de la vie est de l'ordre de 1%. On estime que 20 % environ des cancers de l'ovaire sont liés à une prédisposition génétique obéissant à un modèle mendélien autosomique dominant. Les 2 principales prédispositions concernent les gènes BRCA1 et BRCA2, d'une part, et, d'autre part, le syndrome de Lynch caractérisé le plus souvent par la présence d'un variant délétère d'un des 4 gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2).

Le risque cumulé de cancer de l'ovaire à 70 ans est estimé à 40 % pour BRCA1 (IC_{95} : 35-46) et à 18 % pour BRCA2 (IC_{95} : 13-23) [2]. On note une prédominance de carcinome séreux de haut grade (type II) dans les prédispositions génétiques BRCA1 et BRCA2. Il est par ailleurs très important de distinguer les variants constitutionnels, qui font l'objet de cette mise au point, des variants tumoraux acquis au cours du processus tumoral (voir § Aspects thérapeutiques). Le syndrome de Lynch doit, quant à lui, être suspecté devant une histoire familiale de cancers coliques, endométriaux, ovariens, des voies excrétrices urothéliales, de l'intestin grêle ou des voies biliaires

Mots-clés

Cancer du sein

Cancer de l'ovaire

Prédisposition génétique

Gènes BRCA1 et BRCA2

Syndrome de Lynch

Highlights

» The indications of a genetic consultation are based on family or personal history, on tumor characteristics or on the identification in a relative of a deleterious variant in a predisposition gene.

» Next-Generation Sequencing technology facilitates the simultaneous sequencing of new genes in the research setting. However, before introducing those into diagnostic practice, it is essential to carry out studies of genetic epidemiology in order to defining tumor risks, by examining history and conditions in families.

» The identification of somatic and/or germline deleterious variants of BRCA1/BRCA2 genes in ovarian cancer, may allow patients to benefit from poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitors. So, any woman with a high-grade serous ovarian carcinoma should be referred for genetic testing.

Keywords

Breast and ovarian cancers

Genetic predisposition

BRCA1/BRCA2 genes

Lynch syndrome

(pour les localisations plus rares). De plus, tout cas de cancer de l'ovaire avant l'âge de 61 ans doit faire rechercher au niveau tumoral une instabilité des microsatellites (MSI), très évocatrice d'un syndrome de Lynch. Sa présence doit conduire à une analyse constitutionnelle des gènes MMR. Parmi les carcinomes ovariens, on observe une surreprésentation des types histologiques endométrioïdes, à cellules claires et mucineux (tumeurs de type I). Le risque moyen de cancer de l'ovaire (quel que soit le gène MMR) à 70 ans est de 8 % (IC₉₅ : 2-37). Le risque est cependant différent selon le gène impliqué : il est de 24 % (IC₉₅ : 3-52) en cas d'altération du gène MSH2 (6).

La problématique des VSI et des facteurs modificateurs est superposable à celle des gènes BRCA1 et 2 décrite plus haut.

En ce qui concerne le gène PALB2, les données de la littérature sur le risque associé de cancer de l'ovaire sont pour l'instant non concordantes. Enfin, des gènes tels que les paralogues¹ de RAD51 (RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2 et XRCC3) pourraient être associés à un risque augmenté de cancer de l'ovaire et possiblement de cancer du sein. Cependant, le niveau de risque n'est pas clairement établi et nécessite des données complémentaires avant de proposer des mesures de dépistage et/ou de chirurgie préventive adaptées. Comme nous l'avons vu pour les gènes candidats de prédisposition au cancer du sein, le NGS permet l'étude en panel d'un grand nombre de gènes. La mise en œuvre d'études d'épidémiologie génétique, comme TUMOSPEC, va permettre de préciser les risques tumoraux et de voir s'il faut les inscrire ou non dans l'activité diagnostique. D'autres gènes de prédisposition à forte pénétrance sont beaucoup plus rarement impliqués dans la survenue d'un cancer de l'ovaire, il faut cependant citer le rare carcinome hypercalcémiant à petites cellules (SCCOHT), qui atteint la jeune femme et qui est associé à un variant constitutionnel mono-allélique délétère du gène SMARCA4 dans 40 % des cas (7).

Comment repérer les femmes à risque très élevé de cancer du sein et de l'ovaire ?

Quelles personnes faut-il adresser en consultation d'oncogénétique ?

La notion d'histoire familiale de cancer ne signifie pas systématiquement prédisposition héréditaire, certaines histoires, en particulier mammaires,

pouvant être fortuites. Certaines caractéristiques de l'histoire personnelle et/ou familiale doivent amener le médecin traitant ou le gynécologue à orienter sa patiente vers une consultation d'oncogénétique. Le **tableau I** présente les situations familiales évocatrices d'une prédisposition héréditaire pour lesquelles la probabilité d'identifier un variant délétère sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 est d'au moins 10 %. Les éléments évocateurs d'une prédisposition génétique sont le jeune âge au diagnostic (par rapport à l'âge moyen dans la population générale), les lésions tumorales multiples, l'association de localisations différentes évoquant un syndrome et certaines caractéristiques histologiques. Pour faciliter l'orientation des personnes susceptibles d'être concernées par une prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire, un score facile d'utilisation a été développé par F. Eisinger (**tableau II**) [8]. Ce score se calcule séparément dans chacune des branches parentales. Si le score calculé dans l'une des branches est supérieur ou égal à 3, une consultation d'oncogénétique doit être proposée à la famille, en orientant en priorité, si possible, une personne ayant été atteinte d'un cancer appartenant au spectre tumoral de la prédisposition suspectée.

Le **tableau III** reprend l'ensemble des situations cliniques évoquant un syndrome de Lynch et devant conduire à une consultation d'oncogénétique.

Le dispositif national d'oncogénétique mis en place par l'Institut national du cancer (INCa) comprend aujourd'hui 130 sites de consultation répartis dans 90 villes, en France métropolitaine et dans les départe-

Tableau I. Exemples d'histoires familiales pour lesquelles la probabilité de détection d'une prédisposition génétique BRCA1 ou BRCA2 est d'au moins 10 %.

3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des apparentées au premier ou au second degré, en passant par un homme
2 cas de cancer du sein si : – Apparentées au premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins 1 cas est inférieur ou égal à 40 ans – Apparentés au premier degré dont au moins 1 cas est masculin
2 cas de cancer du sein et de l'ovaire chez des apparentées
1 seul cas si (critère individuel) : – Cancer du sein et cancer primitif de l'ovaire chez la même personne – Cancer du sein chez un homme – Cancer du sein diagnostiqué à moins de 35 ans – Cancer du sein de phénotype tumoral triple négatif (< 51 ans) – Cancer de l'ovaire sévère de haut grade

¹ Deux gènes sont paralogues s'ils descendent d'un même gène ancestral et si leurs séquences ont divergé au cours de l'évolution. Deux paralogues peuvent coder pour des protéines proches s'ils ont peu divergé.

Tableau II. Score d'Eisinger : critère d'indication de consultation d'oncogénétique selon le cancer et l'âge au diagnostic des individus dans une même branche parentale.

Situations	Scores
Mutation BRCA1 ou BRCA2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Interprétation en fonction du score total : additionnez les cas de la même branche parentale.

– Score de 5 et plus : excellente indication de consultation d'oncogénétique.

– Score compris entre 3 et 4 : indication possible d'une consultation d'oncogénétique.

– Score de 2 et moins : utilité médicale faible.

Tableau III. Indication d'étude des gènes MMR (syndrome de Lynch).

Phénotype tumoral compatible (instabilité des microsatellites) et situation clinique évocatrice

– Cancer de l'ovaire avant 61 ans

– Cancer de l'ovaire chez une femme, quel que soit l'âge, ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du spectre de Lynch*

Situation clinique évocatrice et absence d'étude somatique possible

Agrégation familiale de cancers du spectre de Lynch* avec atteinte d'au moins 2 générations successives et au moins 1 cas avant 50 ans

* Côlon, rectum, endomètre, ovaire, estomac, voies excrétrices urinaires, voies biliaires, intestin grêle.

tements d'outre-mer, permettant un adressage facilité sur le territoire (coordonnées disponibles sur le site de l'INCa) [9].

Au cours de la consultation d'oncogénétique et en fonction de l'histoire personnelle et familiale du consultant, une indication d'analyse génétique peut être retenue. Avant d'entreprendre ce test, une information complète doit être délivrée et un consentement signé doit être obtenu. Les objectifs et les limites de l'analyse moléculaire sont explicités. Il convient de s'assurer de la bonne compréhension des enjeux du test et d'anticiper l'information des apparentés en cas de résultat positif. En effet, les lois de bioéthique de 2004 et de 2011, complétées par un décret d'application en 2013, ont introduit l'engagement de la responsabilité civile d'une personne se sachant porteuse d'une anomalie génétique associée à une maladie grave pour laquelle des mesures de soins ou de prévention peuvent être mises en œuvre (10) si elle n'informe pas ses apparentés. L'attestation de cette

information doit être recueillie en même temps que le consentement au test génétique.

Une prise en charge adaptée

Toutes les femmes porteuses d'une variation constitutionnelle délétère du gène BRCA1 ou BRCA2 ou d'un syndrome de Lynch doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique fondée sur le dépistage adapté et/ou la chirurgie préventive selon les recommandations de l'INCa (tableau IV) [11]. L'établissement d'un plan personnalisé de suivi (PPS) est réalisé et validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Des consultations de soutien psychologique sont proposées à toutes les étapes de la démarche d'oncogénétique, notamment avant la réalisation de la chirurgie prophylactique. Les recommandations sont en cours de réactualisation pour les prédispositions génétiques associées aux gènes BRCA1 et BRCA2. Des recommandations concernant le gène PALB2 sont en cours d'élaboration pour le suivi mammaire. Il faut noter que les recommandations américaines sont fondées sur un niveau de surveillance mammaire équivalent à celui des femmes porteuses d'une anomalie constitutionnelle délétère BRCA1 ou BRCA2, avec une chirurgie préventive mammaire optionnelle (12), mais aujourd'hui sans recommandation d'annexectomie préventive, compte tenu des données non concordantes sur le risque de cancer de l'ovaire.

Tableau IV. Stratégies de prévention et de dépistage recommandées en cas de prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2 (femme indemne) : extrait du référentiel "Femmes à risque" de l'institut Curie.

Surveillance mammaire
Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans
Imagerie à partir de l'âge de 30 ans, réalisation annuelle, sur une période n'excédant pas 2 mois d'une IRM mammaire, d'une mammographie ± échographie mammaire
Mastectomie prophylactique bilatérale (option) : peut être discutée à partir de l'âge de 30 ans
Surveillance pelvienne
Examen clinique gynécologique annuel à partir de l'âge de 20 ans
Échographie pelvienne par voie endovaginale annuelle à partir de l'âge de 35 ans
Annexectomie bilatérale prophylactique recommandée
L'âge de réalisation dépend du gène impliqué (BRCA1 ou BRCA2), de l'existence d'antécédents de cancer de l'ovaire dans la famille et le cas échéant de l'âge de survenue du ou des cancers de l'ovaire dans la famille

Références bibliographiques

1. Leone N, Voirin N, Roche L et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 62 p.
2. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329-33.
3. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E et al. Breast cancer risk associated with estrogen exposure and truncating mutation location in BRCA1/2 carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(4):698-707.
4. Antoniou A, Casadei S, Heikinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497-506.
5. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372(23):2243-7.
6. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304-10.
7. Witkowski L, Goudie C, Ramos P et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol* 2016;141(3):454-60.



Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

Dominique Stoppa-Lyonnet
déclare avoir des liens d'intérêts
avec Astra Zeneca.

Les autres auteurs n'ont pas
précisé leurs éventuels liens
d'intérêts.

Enfin, concernant les femmes qui apparaissent comme à très haut risque de prédisposition génétique en raison de leur histoire personnelle et/ou familiale et pour lesquelles l'analyse génétique n'a pas retrouvé de variants délétères de risque, une surveillance mammaire est préconisée, adaptée aux caractéristiques personnelles de la patiente et à l'évaluation du risque familial. Des recommandations spécifiques à ce contexte ont été publiées par la Haute Autorité de santé en mars 2014 (13). Le décret n°2016-1185 du 30 août 2016 a introduit la suppression du ticket modérateur (ou l'introduction du tiers payant) pour les frais du dépistage effectué en cas de risque très élevé (variant délétère identifié BRCA1 ou BRCA2 ou évaluation par un oncogénéticien d'un risque élevé ou très élevé de cancer du sein sans altération moléculaire identifiée). Compte tenu du nombre potentiellement croissant de demandes, des modalités d'évaluation du risque devront être développées avec de nouveaux outils accessibles en ligne, sous la coordination du dispositif national d'oncogénétique.

Enjeux théranostiques de l'identification d'un variant délétère dans un gène de prédisposition au cancer de l'ovaire

Les poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) sont des protéines impliquées dans la réparation des cassures simple brin et indirectement double brin de l'ADN via une voie alternative (*Base Excision Repair [BER]*) à celle de BRCA1 et BRCA2 (réparation des cassures double brin par recombinaison homologue [RH]). Les carcinomes de l'ovaire associés à une altération constitutionnelle mono-allélique présentent une inactivation du second allèle survenue au cours de la transformation tumorale. Il s'agit d'un événement "somatique". Il faut ajouter, au risque de compliquer le propos, qu'il existe des carcinomes de l'ovaire dans lesquels l'inactivation des 2 allèles est somatique. Le système de réparation par RH est alors déficient. Ces 2 voies de réparation de l'ADN (BER et RH) sont complémentaires et permettent, lorsque l'une d'entre elles est inactivée, d'assurer la réparation de l'ADN via la seconde. Les inhibiteurs de PARP inactivent le BER. En l'absence de RH et

de BER, la cellule ne peut réparer ses cassures et est orientée vers l'apoptose.

Depuis mars 2015, l'olaparib a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le traitement des femmes atteintes d'un carcinome séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes ou du péritoine en rechute et sensible aux sels de platine, présentant un variant délétère de BRCA1 ou BRCA2, que l'origine soit constitutionnelle ou somatique. Cette thérapie ciblée est en cours d'évaluation en adjuvant d'un traitement d'un cancer de l'ovaire, mais aussi chez des patients dont le cancer présente une inactivation des gènes BRCA1 ou BRCA2 (d'origine constitutionnelle ou somatique) dans les cancers du sein, de la prostate et du pancréas. L'analyse génétique présente donc, pour la première fois, un intérêt double : diagnostique et thérapeutique. Dans les situations où il existe un intérêt théranostique de l'analyse génétique, il convient d'orienter précocement les patientes vers la consultation d'oncogénétique, au début de leur prise en charge. Pour ce faire, un circuit d'orientation rapide en oncogénétique a été développé permettant d'obtenir une consultation d'oncogénétique et les résultats de l'analyse génétique (constitutionnelle et tumorale) dans un délai de 6 à 8 semaines. Ce dispositif s'applique aujourd'hui pour la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade à la phase initiale du traitement ou en rechute (platine sensible). De même, les tumeurs se développant au cours d'un syndrome de Lynch présentent des caractéristiques d'instabilité génétique (système MMR déficient, tumeurs MSI+), qui pourraient être une cible pour l'immunothérapie. Des essais cliniques sont en cours, et les premiers résultats sont prometteurs (14). Si l'efficacité thérapeutique se confirme, les cancers de l'ovaire (et autres tumeurs du spectre de Lynch) pourront bénéficier de ces nouvelles thérapies ciblées. On peut s'attendre, compte tenu de l'augmentation des besoins, en particulier si l'indication des inhibiteurs de PARP chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate et l'intérêt de l'immunothérapie sont confirmés, à ce que le dispositif actuel d'oncogénétique soit complété par l'introduction de nouvelles modalités d'information sur les enjeux des tests réalisés au niveau tumoral. Les professionnels (oncogénéticiens, oncologues, biologistes moléculaires, conseillers en génétique) vont devoir se coordonner et s'organiser afin que le service médical rendu soit maximal pour les patients et leur famille. ■

Références bibliographiques (suite page 30)

8. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.

9. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

10. Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

11. Recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1

ou BRCA2. Recommandations de prise en charge des porteurs d'une mutation des gènes MMR. Boulogne-Billancourt : INCa; 2009.

12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 2.2017. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian.

13. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Mars 2014. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage

La dépression du post-partum : une maladie génétique ?

Is Postpartum depression genetic?

S. Tebeka*, C. Dubertret*

La dépression du post-partum est la plus fréquente des pathologies du post-partum ; on estime classiquement sa prévalence entre 10 et 20 % des accouchées (1, 2). Elle peut avoir de nombreuses conséquences. En effet, au cours d'une dépression du post-partum, le risque principal est le suicide, mais il existe également un retentissement sur l'enfant avec davantage de troubles de l'alimentation ou du sommeil ainsi qu'un risque accru de troubles du développement cognitif, psychomoteur, émotionnel et social. Une dépression du post-partum peut également avoir des conséquences à moyen terme avec principalement un risque de récurrence dépressive pour les mères, et de troubles psychiatriques à l'adolescence ou à l'âge adulte chez les enfants. Il s'agit d'un enjeu de santé publique du fait de sa fréquence et de ses conséquences sur la femme et sa famille (1).

Malgré son possible retentissement, la dépression du post-partum est largement sous-diagnostiquée et

insuffisamment prise en charge, et tous les facteurs de risque nécessitent d'être mieux compris et connus afin de mieux la repérer et la prendre en charge.

Diagnostic

Sémiologie

Il s'agit d'un épisode dépressif survenant dans l'année qui suit l'accouchement. Dans près de la moitié des cas, il fait suite à une dépression pendant la grossesse. Les critères diagnostiques de la dépression du post-partum sont ceux de l'épisode dépressif caractérisé définis par le DSM-5 ou la CIM-10 (3, 4). Elle associe notamment une tristesse de l'humeur et une perte du plaisir avec un ralentissement psychomoteur persistant plus de 15 jours. Les patientes sont volontiers asthéniques, et leurs fonctions instinctuelles (sommeil, alimentation, libido) sont

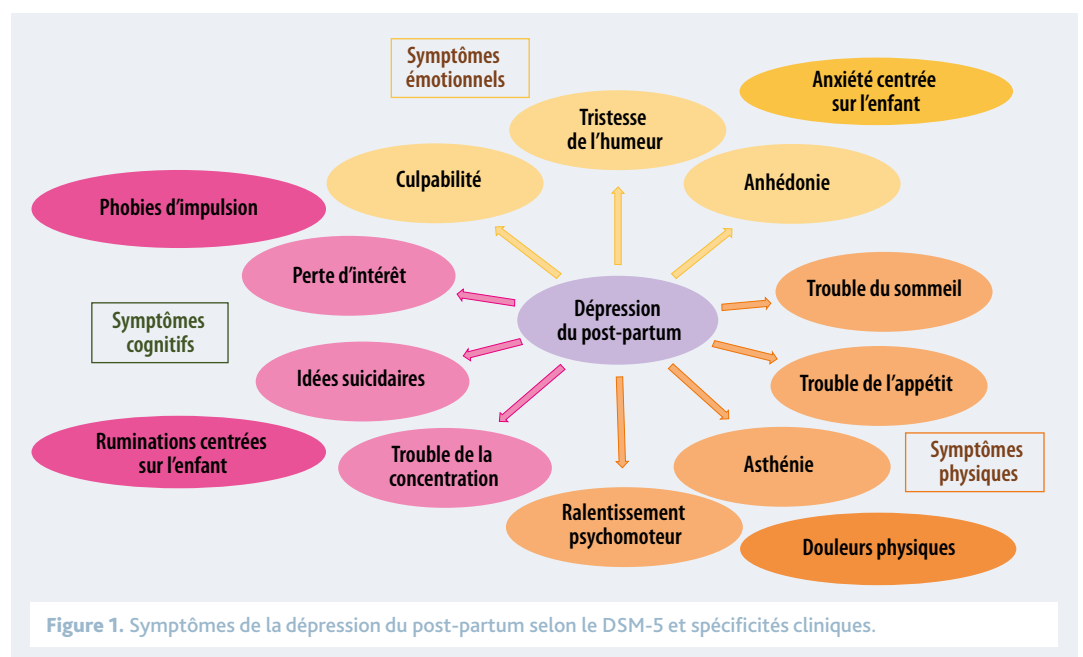


Figure 1. Symptômes de la dépression du post-partum selon le DSM-5 et spécificités cliniques.

* Service de psychiatrie, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Paris.

Points forts⁺⁺

- » La dépression du post-partum est une maladie fréquente, affectant plus de 10 % des femmes dans l'année qui suit l'accouchement.
- » Un antécédent personnel ou familial de dépression du post-partum apparaît comme étant le principal facteur de risque de développer le trouble.
- » La dépression du post-partum est une pathologie multifactorielle. L'hérédité de la maladie est importante, autour de 50 %.
- » Les études génétiques révèlent qu'un certain nombre de variants génétiques, en particulier des gènes impliqués dans la voie sérotoninergique, sont impliqués dans la dépression du post-partum.
- » Un modèle d'interaction gène-environnement paraît particulièrement pertinent pour expliquer cette maladie complexe.

altérées. Les principaux symptômes sont résumés sur la [figure 1](#). Les classifications internationales spécifient que la dépression du post-partum survient dans les 2 mois qui suivent l'accouchement. Les études distinguent souvent la dépression précoce du post-partum et la dépression tardive survenant durant la première année du post-partum.

La durée de l'épisode dépend de la précocité du diagnostic et de la prise en charge ; on estime qu'environ 30 % des femmes restent symptomatiques 1 an après l'accouchement (7). Une dépression du post-partum peut signer l'entrée dans un trouble de l'humeur récurrent (trouble uni- ou bipolaire), ou plus rarement dans un trouble psychotique chronique.

Facteurs de risque

Comme les autres troubles psychiatriques, la dépression du post-partum est une maladie multifactorielle. Les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux, périnataux ou non, en sont les facteurs prédictifs les plus forts. Les aspects socioéconomiques tels que la précarité, l'isolement, un bas niveau d'études sont des facteurs de risque de développer le trouble. Les événements de vie négatifs, qu'ils soient récents ou survenus durant l'enfance, en lien ou non avec la grossesse, sont également associés à cette maladie complexe (5).

Études épidémiologiques : en faveur d'une hérédité génétique

Le fait que le risque de développer une dépression du post-partum est plus particulièrement élevé chez les sujets présentant un antécédent personnel ou familial de dépression est en faveur d'une vulnérabilité génétique.

Ainsi, des études d'agrégation familiale retrouvent un risque de dépression du post-partum ($p = 0,021$) ou de troubles de l'humeur ($p = 0,005$) multiplié par 2 à 3 lorsqu'il existe des antécédents familiaux de dépression du post-partum (6, 7). Cependant, ce type d'étude ne permet pas de distinguer les

facteurs génétiques des facteurs environnementaux partagés par les membres d'une même famille.

Des études sur des jumelles permettent de comparer l'impact du patrimoine génétique entre des jumelles monozygotes (identiques sur le plan génétique) et dizygotes (partageant 50 % de leur génome), pour des facteurs environnementaux considérés communs. Ainsi, depuis 1999, il a été établi que plus d'un tiers de la variance phénotypique de dépression du post-partum est imputable aux facteurs génétiques, confirmant leur importance (8). Leur retentissement serait plus marqué pour les formes précoces survenant dans les 8 premières semaines suivant l'accouchement, probablement en lien avec les modifications biologiques du post-partum (8). Plus récemment, une large étude a mis en évidence une hérédité de la dépression périnatale de 54 % à partir de plus de 3 000 jumelles, et de 44 % à partir de plus de 500 000 sœurs suédoises. De façon intéressante, seulement deux tiers de cette variance génétique étaient partagés avec la dépression non périnatale, ce qui suggère l'existence de facteurs génétiques spécifiques de la dépression du post-partum non partagés avec ceux impliqués dans la dépression non périnatale (9).

Ainsi, avoir un antécédent de dépression, personnel ou familial, est un facteur de risque de dépression, et une jumelle partageant le même patrimoine génétique est plus à risque de développer la maladie si sa jumelle a été déprimée dans le post-partum qu'une jumelle dizygote. Les études d'épidémiologie génétique amènent des arguments forts mais indirects à l'existence d'une vulnérabilité génétique de la dépression du post-partum.

Études génétiques

Afin de mettre en évidence des arguments plus directs en faveur d'un risque génétique de développer une dépression du post-partum, des études se sont intéressées directement au génome, étudiant des variations génétiques de l'ADN telles que les polymorphismes simples (SNP), les microsatellites ou encore le nombre de répétitions d'une séquence (CNV). Ces travaux ont été réalisés à la fois avec une approche dite gènes candidats, c'est-à-dire étudiant

Mots-clés

Dépression

Post-partum

Génétique

5-HTT

Interaction gène-environnement

Highlights

» *Postpartum depression is a frequent disease, affecting more than 10% of women within the first year after delivery. It is a multifactorial disease.*

» *A personal or family history of postpartum depression appears to be the main risk factor for developing postpartum depression.*

» *The heritability of the disease is high, around 50%. There is a genetic vulnerability to postpartum depression.*

» *Genetic studies reveal that some genetic variants, particularly in genes involved in the serotonergic pathway, are associated with postpartum depression.*

» *A model of gene-environment interaction seems particularly relevant to explain this complex disease.*

Keywords

Depression

Postpartum

Genetic

5-HTT

Gene-environment interaction

l'association entre la dépression du post-partum et un gène d'intérêt susceptible d'être impliqué, et plus récemment avec une approche génome entier de liaison évaluant au sein de familles comportant plusieurs membres atteints la transmission des variations génétiques réparties sur l'ensemble du génome avec la dépression du post-partum. Deux revues systématiques de la littérature donnent une vue d'ensemble de ces travaux (10, 11).

Études d'association cas-témoins

La présence d'une association entre un polymorphisme et une maladie donnée est testée en comparant la fréquence des allèles de ce marqueur dans une population de patients et de témoins.

◆ Approche gènes candidats

Les études d'associations génétiques portant sur des gènes candidats sont particulièrement intéressantes dans la mesure où elles sont sensibles et découlent d'une hypothèse physiopathologique. Elles sont cependant limitées par les connaissances biologiques actuelles de la pathologie étudiée. Les gènes candidats de dépression du post-partum sont ceux qui codent pour des molécules impliquées dans la physiopathologie de la dépression (modifications de la neurotransmission sérotoninergique, de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que de facteurs neurotrophiques) ou dans les modifications neuro-hormonales du post-partum (ocytocine, hormones stéroïdiennes ou récepteurs aux estrogènes).

Les gènes les plus étudiés sont ceux modulant la signalisation de la voie sérotoninergique. En effet, la voie sérotoninergique est largement impliquée dans la physiopathologie de la dépression en population générale, et est directement la cible de certains antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Certains polymorphismes des gènes codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT), la tryptophane hydroxylase (TPH1 et TPH2), ou encore pour des enzymes de dégradation de la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline (COMT, MAOA), ont été significativement associés au risque de dépression du post-partum (10, 11). Concernant l'axe hypothalamo-hypophysaire, plusieurs polymorphismes du CRHR1 – gène codant pour le récepteur de type 1 au CRH – étaient significativement associés à la dépression du post-partum (OR = 4,9 ; IC₉₅ : 2-12). Deux variants du gène ESR1 codant pour un récepteur estrogénique y étaient également associés (p = 0,007) ainsi que 2 poly-

morphismes du gène de l'ocytocine OXT, tandis qu'un polymorphisme du gène OXTR, codant pour le récepteur de l'ocytocine, a également été retrouvé associé à la dépression périnatale, et plus particulièrement prénatale.

Les études mettent en évidence une influence des facteurs génétiques différente en fonction de la date de début de la dépression : précoce ou tardive. Par exemple, une association génétique spécifique est retrouvée entre certains polymorphismes des gènes 5-HTT et TPH2 et la dépression du post-partum précoce.

◆ Approche génome entier

À ce jour, aucune étude d'association génome entier, également appelée "Genome Wide Association Study" ou GWAS, ne reposant pas sur une hypothèse physiopathologique, contrairement à l'approche gènes candidats, n'existe. Leur principe est d'évaluer au sein d'une large population un grand nombre de variants génétiques et leur association avec la maladie. Ce type d'études nécessite des populations importantes pour conserver de la puissance et mettre en évidence des différences de distribution allélique entre la population atteinte du trouble et celle n'étant pas malade.

Études de liaison

Les études de liaison ont pour but de déterminer si une pathologie co-ségrège ou non certains marqueurs génétiques répartis sur l'ensemble du génome. C'est une méthode extrêmement puissante lorsqu'elle est appliquée à l'étude de grandes généalogies, qui ne repose sur aucune hypothèse physiologique. Concernant la dépression du post-partum, P.B. Mahon et al. (12) sont les premiers à avoir réalisé ce type d'étude. Ainsi, à partir de 1126 femmes et apparentés présentant un trouble de l'humeur (principalement une dépression récurrente, mais également un trouble bipolaire), les auteurs ont analysé 417 marqueurs génétiques. L'étude a mis en évidence une liaison avec 2 régions situées sur les chromosomes 1 (1q21.3-q32.1) et 9 (9p24.3p22.3) et la dépression du post-partum. De façon intéressante, la zone du chromosome 1 concernée comprend le gène HMCN1 (Hemicentin-1), qui code pour une protéine contenant 4 sites de liaison au récepteur estrogénique et dont le fonctionnement est altéré par la chute brutale du taux d'estrogènes en post-partum chez le rat. Ainsi, grâce à cette première étude de liaison génome entier et à une analyse

de liaison secondaire dans ces régions d'intérêt repérées, une forte association entre la dépression du post-partum et le gène HMCN1 a été mise en évidence ($p = 0,00017$) [12]. Ce résultat a depuis été répliqué avec une approche d'association gènes candidats.

Études d'interaction gène-environnement

Actuellement, les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux constituent un axe de recherche en plein essor. Ces études reposent sur l'idée que la survenue de la dépression résulte de l'interaction entre une vulnérabilité génétique et des événements de vie stressants (figure 2). A. Caspi et al. (13) ont été les premiers à démontrer qu'un polymorphisme fonctionnel situé dans le promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) pouvait moduler l'impact des événements de vie stressants sur la vulnérabilité à la dépression en population générale. Les résultats de cette étude sur l'interaction entre l'allèle court du 5-HTTLPR (responsable d'une diminution de l'expression du transporteur) et les événements de vie stressants sur le risque de dépression ont depuis été répliqués. Ces études d'interaction gène-environnement sont cependant limitées par l'hétérogénéité des événements de vie considérés (précoces ou tardifs) et par le délai très variable existant entre la survenue du facteur de stress et le début de la dépression d'un individu à l'autre et d'une étude à l'autre. La période du post-partum est particulièrement adaptée aux études d'interaction gène-environnement : en effet, il s'agit d'un moment de stress limité dans le temps et présentant en plus un environnement biologique de vulnérabilité à la dépression partagé par toutes les femmes. Aussi, quelques études d'interaction gène-environnement centrées sur la dépression du post-partum ont été publiées. La majorité de ces études d'interaction gène-environnement ont cherché à mettre en évidence l'impact conjoint de polymorphismes du gène 5-HTT et des événements de vie sur le risque de développer une dépression du post-partum. Quatre études ont retrouvé une interaction entre le 5-HTTLPR et le niveau d'éducation ou un événement de vie durant la grossesse ou encore une insatisfaction dans le couple sur le risque de dépression du post-partum. Il est intéressant de souligner que ces études émanaient de différents pays : États-Unis, Allemagne, Brésil et Chine.

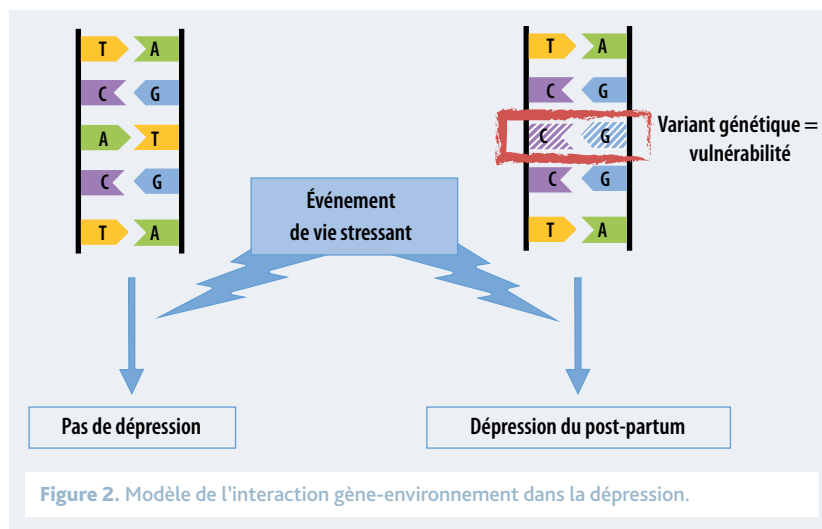


Figure 2. Modèle de l'interaction gène-environnement dans la dépression.

Par ailleurs, une étude d'interaction gène-environnement s'est intéressée à la saison d'accouchement et au gène BDNF codant pour une protéine (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) impliquée dans la neuroplasticité cérébrale et intervenant dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. E. Comasco et al. (14) ont retrouvé un risque de dépression à 6 semaines post-partum multiplié par 3 chez les femmes porteuses de l'allèle Met du polymorphisme rs6265 du gène BDNF (Val66Met) lorsqu'elles accouchaient en automne-hiver ($IC_{95} : 1,0-12,0$).

Ces études soulignent le mécanisme d'interaction gène-environnement : certains gènes de vulnérabilité confèrent une vulnérabilité accrue aux facteurs environnementaux. Elles méritent d'être développées et donc de constituer des cohortes prospectives de patientes bien décrites cliniquement et de la survenue d'événements de vie. C'est le cas de la cohorte IGEDEPP (Évaluation du rôle de l'interaction entre vulnérabilité génétique et événements de vie stressants dans le risque de dépression du post-partum) portant sur plus de 3 000 femmes ayant accouché en région parisienne dont les analyses sont en cours.

Épigénétique : aspects moléculaires de l'interaction gène-environnement

Les régulations épigénétiques (qui modifient l'accès au génome, mais pas sa séquence) offrent une belle explication pour comprendre comment l'environnement peut provoquer des troubles (surtout chez des sujets génétiquement vulnérables). Cette branche de la biologie cherche à mettre en évidence

l'influence qu'exerce l'environnement sur le fonctionnement des gènes ainsi que les effets "permanents" produits par l'expérience de cet environnement chez le sujet. Elle consiste à étudier les processus moléculaires d'activation et d'inactivation de l'expression des gènes qui ne sont pas dus à un changement de la séquence d'ADN. Les mécanismes sont multiples, les plus fréquents et plus étudiés étant la méthylation et la déméthylation des îlots CpG (en accrochant un radical méthyle [CH₃] à l'acide nucléotidique cytosine, par exemple dans la région promotrice du gène), mais aussi en phosphorylant les queues des histones (plusieurs gènes peuvent être enroulés autour d'un nucléosome, et leur accès va varier selon l'état des queues qui y sont accrochées).

Des différences significatives d'expression de certains gènes entre des femmes présentant une dépression du post-partum et des femmes ne développant pas la maladie ont été mises en évidence (15). En particulier, l'expression des gènes liés à la signalisation des récepteurs aux glucocorticoïdes ou liés aux estrogènes au troisième trimestre de la grossesse se révèle un excellent facteur prédictif de symptômes dépressifs dans le post-partum. L'expression de certains gènes apparaît donc comme un biomarqueur fiable de la dépression du post-partum (16).

Conclusion

La dépression du post-partum est une maladie fréquente et complexe. Elle doit faire l'objet d'une attention particulière du réseau de soins en périnatalité constitué par les gynécologues, les sages-femmes, les psychologues, les pédiatres, les médecins traitants et les psychiatres. La meilleure compréhension étiologique est également une clé pour améliorer la prévention et la prise en charge. Avec l'amélioration des techniques génétiques, un nombre important de facteurs génétiques conférant une vulnérabilité à la dépression du post-partum ont été mis en évidence. Certains de ces variants génétiques sont spécifiques de la dépression du post-partum, d'autres sont communs à ceux de la dépression non périnatale. Les études d'interaction gène-environnement permettent de mieux comprendre comment les événements de vie et la vulnérabilité génétique viennent moduler ensemble le risque de survenue de la dépression du post-partum.

Enfin, les aspects épigénétiques, en particulier l'expression de certains gènes en fin de grossesse, apparaissent particulièrement intéressants pour une meilleure compréhension physiopathologique dans un but de prévention ciblée. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-Psychotic Mental Disorders in the Perinatal Period. *Lancet* 2014;384(9956):1775-88.
2. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1):1071-83.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 2013. www.psych.org/practice/dsm/dsm5
4. World Health Organization. *ICD-10 classification of mental and behavioural disorders* 2015. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/icd_10/en/
5. Tebeka S, Le Strat Y, Dubertret C. Developmental trajectories of pregnant and postpartum depression in an epidemiologic survey. *J Affect Disord*. 2016;203:62-8.
6. Payne JL, MacKinnon DF, Mondimore FM et al. Familial aggregation of postpartum mood symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Bipolar Disord* 2008;10(1):38-44.
7. Murphy-Eberenz K, Zandi PP, March D et al. Is perinatal depression familial? *J Affect Disord* 2006;90(1):49-55.
8. Forty L, Jones L, Macgregor S et al. Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):1549-53.
9. Viktorin A, Meltzer-Brody S, Kuja-Halkola R et al. Heritability of perinatal depression and genetic overlap with non-perinatal depression. *Am J Psychiatry* 2016;173(2):158-65.
10. Figueiredo FP, Parada AP, de Araujo LF, Silva WA Jr, Del-Ben CM. The influence of genetic factors on peripartum depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015;172:265-73.
11. Couto TC, Brancaglion MY, Alvim-Soares A et al. Postpartum depression: a systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry* 2015;5(1):103-11.
12. Mahon PB, Payne JL, MacKinnon DF et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 2009;166(11):1229-37.
13. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-9.
14. Comasco E, Sylven SM, Papadopoulos FC, Orelund L, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Postpartum depressive symptoms and the BDNF Val66Met functional polymorphism: effect of season of delivery. *Arch Womens Ment Health* 2011;14(6):453-63.
15. Segman RH, Goltser-Dubner T, Weiner I et al. Blood mononuclear cell gene expression signature of postpartum depression. *Mol Psychiatry* 2010;15(1):93-100,2.
16. Osborne L, Clive M, Kimmel M et al. Replication of epigenetic postpartum depression biomarkers and variation with hormone levels. *Neuropsychopharmacology* 2015;41(6):1648-58.

Femmes et génétique : un espace pour la réflexion éthique

Women and genetics: a space for ethical reflection

G. Moutel*, **, S. Baumann **, ***



G. Moutel

Médecine de prévision : un impact majeur sur la vie, la liberté et les droits fondamentaux de la personne

Les récents progrès scientifiques et technologiques permettent aujourd'hui à la médecine, en particulier à travers la génétique, de prévenir, prévoir et prédire certaines maladies. Ainsi, l'évolution des connaissances, liée notamment au décryptage du génome humain, et les progrès techniques qui l'ont accompagnée conduisent aujourd'hui à une augmentation importante de l'offre et de la demande en matière de tests génétiques ; les exigences des patients et de la société évoluant au rythme des progrès scientifiques. La médecine prédictive se base sur le fait d'annoncer un événement pathologique pouvant survenir chez un individu bien portant. Elle est fondée sur la notion de repérage des personnes à risque, et elle est en lien avec la médecine préventive dont le but est de mettre en place des mesures et éventuellement une thérapeutique afin d'éviter ou au moins d'atténuer la maladie ou encore de retarder son apparition. La décision peut aussi être dans le cadre anténatal d'arrêter ou d'éviter une grossesse dès lors qu'une anomalie génétique peut être portée. Le terme utilisé peut aussi être celui de diagnostic présymptomatique : il est plus explicite. Il s'agit pour un individu à risque pour une maladie, mais n'en présentant pas de signes, de connaître son statut génétique par rapport à cette maladie.

Pour une maladie à révélation tardive, la complexité du questionnement est alors majeure. Le résultat du test génétique peut transformer une personne saine en une personne potentiellement malade. Cela peut engendrer des bouleversements, en particulier sur le plan psychologique sur la nature de sa vie et de son existence et sur le plan social.

Les femmes, comme toute personne dans notre société, sont concernées par ces enjeux. Des situations les concernent cependant plus spécifiquement et directement. On peut en citer quelques exemples : la gestion de risque durant la grossesse liée à des révélations de données génétiques lors de leur prise en charge et la question de la prédiction dans certaines formes familiales de cancer.

Le test prédictif est donc loin d'être un acte médical neutre : en effet, le résultat équivaut soit à une "condamnation", soit à une "libération". Par ailleurs, le diagnostic génétique présymptomatique peut être bénéfique quand, en cas de révélation d'anomalie(s), on peut proposer une surveillance, un dépistage et un traitement plus précoces visant à limiter l'expression de la maladie et sa gravité (par exemple, mammographies plus rapprochées, IRM, coloscopies dans les formes familiales de cancers du sein, de l'ovaire ou du côlon). Le test a également un bénéfice réel pour les personnes potentiellement porteuses d'une anomalie quand celui-ci revient normal, c'est-à-dire sans risque différent par rapport à la population générale, leur évitant ainsi de subir les inconvénients de cette surveillance régulière, pénible et anxiogène. Cependant, pour certaines pathologies, le bénéfice médical apporté par le diagnostic présymptomatique apparaît comme nul en l'état actuel des connaissances pour la santé de l'individu qui a fait le test, car il n'existe aucun traitement permettant d'éviter ou de retarder l'apparition des symptômes. Néanmoins, le bénéfice peut être évalué dans d'autres dimensions : un bénéfice individuel direct autre que médical (possibilité d'agir et de prendre des décisions sur le déroulement et l'organisation de sa vie), un bénéfice social (préparation à la maladie et aménagement des conditions de travail), un bénéfice familial (aménagement du projet familial, dynamique du couple

* Espace régional de réflexion éthique de Normandie et service de médecine légale et droit de la santé, CHU de Caen.

** Équipe Inserm 1086, Normandie Université, Caen.

*** Département de maïeutique, université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles.

» Des règles de bonnes pratiques intégrant des impératifs éthiques doivent accompagner la prescription et la réalisation de tests génétiques.

Mots-clés

Éthique

Diagnostic familial

Diagnostic prénatal

Diagnostic prénatal non invasif

Information

face au résultat, possibilité d'informer les enfants et d'autres membres de sa famille potentiellement concernés). Ainsi, dans tous les cas, dans le cadre d'un projet parental, la connaissance du risque porté par le couple, et potentiellement transmissible à un enfant, a un impact majeur sur la façon dont ces couples vont organiser et médicaliser ce projet de grossesse.

Les questions se posent in fine à plusieurs niveaux. Le premier met l'accent sur l'effet de cette information sur l'individu lui-même et ses rapports avec son entourage et met en jeu l'un des principes majeurs de la bioéthique, l'autonomie du sujet, c'est-à-dire sa capacité à se déterminer librement. Cette information prédictive sera-t-elle en mesure de donner plus de liberté à l'individu ou, au contraire, l'enfermera-t-elle dans un avenir qu'il ne pourra que subir ? Cette question reste ouverte. L'autre niveau s'attache au risque que l'information soit utilisée par des tiers à des fins de discrimination dans la vie sociale, avec un risque d'affaiblissement de la cohésion sociale, de la justice et de la solidarité. Cela peut avoir des incidences en termes de peur d'exclusion (professionnelle, familiale, assurantielle, etc.). Il existe donc un risque majeur de dérives de telles informations dès lors qu'elles quitteraient la sphère de la relation médecin-patient et du secret médical. La confidentialité, qui fonde le contrat de soin entre le médecin et son patient, est, ici comme ailleurs, un impératif. Nous verrons cependant qu'il peut exister une forte tension entre le strict respect du secret éventuellement souhaité par la personne chez laquelle on a découvert une mutation et l'intérêt éventuel, parfois majeur, des autres personnes de la famille génétiquement apparentées à connaître cette information pour en tirer un bénéfice personnel. C'est tout le débat d'aujourd'hui sur la question de l'information de la parentèle.

Pour toutes ces raisons, notre droit encadre cette pratique pour assurer le respect des droits fondamentaux de la personne. Le consentement explicite des personnes, un usage dans la sphère strictement individuelle et le secret médical sont les pierres angulaires de la protection.

L'activité du diagnostic présymptomatique s'inscrit dans un cadre dont l'historique juridique repose sur

un décret du 23 juin 2000 (modifié le 6 août 2004) fixant les règles de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne (largement en accord avec les recommandations internationales) : les équipes pluridisciplinaires désirant pratiquer des diagnostics présymptomatiques doivent notamment réunir des compétences cliniques et génétiques et être déclarées à l'Agence de la biomédecine.

Des règles de bonnes pratiques concernant la réalisation de tests génétiques mettent en avant des principes éthiques à respecter :

➤ le respect de la personne et de son autonomie, qui sous-entend que le demandeur soit majeur, volontaire, ne soit soumis à aucune pression ou influence d'un tiers, soit en pleine capacité de ses fonctions intellectuelles. Elle est libre de ne pas savoir, si tel est son choix : ce choix doit être respecté en toute circonstance ;

➤ le respect de la liberté du demandeur passant par un choix éclairé, informé, authentifié par la signature de son consentement après une information objective et actualisée de la part des médecins et par sa compréhension de la maladie, de son pronostic, du test biologique, de ses limites, de son anticipation des implications psychologiques individuelles et familiales que pourrait avoir ce test, nécessitant un temps de réflexion ;

➤ le principe de justice et d'égalité, c'est-à-dire d'accessibilité du test à tout un chacun sans partialité. Le principe de justice garantit aussi la non-discrimination. Celle-ci passe par le secret professionnel, ligne de conduite générale en médecine, un principe capital dans le cadre de la génétique d'autant qu'il implique non seulement un individu, mais toute une famille. Au-delà, cela impose l'assurance de la non-utilisation de ces informations par des tiers, par exemple les assureurs et les employeurs ;

➤ le principe de bienfaisance (la personne doit pouvoir tirer un bénéfice du test) ou de non-malfaisance avec le souci des médecins de ne pas être néfaste pour la personne ; ce volet néfaste est possible quand, au-delà d'une annonce, on ne dispose d'aucune prévention, d'aucune thérapeutique curative. La question du droit de ne pas savoir est alors en jeu.

Highlight

» *When ordering and performing genetic testing we must follow rules of good practice based on ethical principles.*

Keywords

Ethics

Family diagnosis

Prenatal diagnosis

Non-invasive prenatal diagnosis

Information

L'avènement du diagnostic prénatal : les femmes face à des choix complexes

Le diagnostic prénatal (DPN) a été défini par la loi dite de bioéthique du 29 juillet 1994 comme l'ensemble des "pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité". Cette activité se fait sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine, établissement public créé par la loi du 6 août 2004. Depuis 30 ans, la demande des femmes associée aux progrès des diverses techniques échographiques, de prélèvements fœtaux et de biologie moléculaire a entraîné une évolution naturelle vers une extension du DPN et a permis la mise en œuvre progressive d'un dépistage de certaines anomalies fœtales, proposé à l'ensemble des femmes enceintes. La découverte d'anomalies fœtales peut, en effet, modifier la prise en charge de la grossesse ou de l'accouchement et amener parfois à discuter de la poursuite ou non de la grossesse.

L'application à la médecine fœtale des avancées de la génétique humaine questionne fortement. La génétique médicale s'est initialement focalisée sur les maladies monogéniques graves de l'enfant avec, dès 1956, la découverte de l'existence d'une trisomie du chromosome 21 dans les cellules des patients atteints de la maladie alors connue sous le nom de "mongolisme". Progressivement, il devint possible de prélever des cellules fœtales chez les femmes enceintes grâce à la technique de l'amniocentèse. C'est la naissance du DPN, d'abord pour la trisomie 21 puis rapidement pour une dizaine d'autres anomalies chromosomiques. La population concernée par le DPN va ensuite considérablement s'élargir, du fait notamment de l'autorisation par la loi du 17 janvier 1975 de l'interruption de grossesse pour motif médical (IMG), du développement de la surveillance échographique des grossesses et de l'apparition des techniques biologiques d'analyse des marqueurs sériques visant à évaluer le risque de trisomie 21 et des techniques de biologie moléculaire. Devant les craintes de voir utiliser ces techniques sans bornes, au risque de devoir satisfaire des désirs d'enfants "parfaits", la réflexion éthique a amené à encadrer juridiquement le DPN. Le texte de loi du 6 août 2004, renforçant la loi de bioéthique initiale de 1994, précise l'objectif du DPN : "Prévenir ou traiter une affection d'une particulière gravité, dans l'intérêt de l'enfant à naître". Cependant, les progrès du DPN étant beaucoup plus rapides que ceux de la

thérapie, reconnaître une maladie revient souvent à faire le constat de l'absence de thérapeutique permettant sa guérison, et pousse certains couples à demander l'interruption de la grossesse en raison d'une maladie que leur futur enfant développera (peut-être) précocement mais aussi, dans certains cas, tardivement après 30, 40 ou 50 ans. Actuellement, ces dossiers sont discutés dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et l'IMG peut être envisagée (à la demande de la femme). Il revient alors au CPDPN d'interpréter le sens que l'on donne en pratique à l'obligation que fait la loi en matière d'IMG, c'est-à-dire de pouvoir interrompre la grossesse si "il existe une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic". La France est l'un des rares pays à autoriser l'IMG "à tout moment de la grossesse", et le législateur, appuyé par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), n'a jamais souhaité dresser une liste des maladies donnant accès à une IMG, afin notamment d'éviter les automatismes décisionnels (qui ne tiendraient pas compte des situations singulières) et la stigmatisation d'un groupe de personnes. En effet, face à une demande d'IMG, un CPDPN ne peut exclure de considérer le contexte (l'histoire, la culture, les représentations et les convictions de chacun des parents), ce qui peut aboutir à des décisions possiblement différentes d'un couple à un autre, d'un CPDPN à l'autre, et ce, pour une même pathologie. La loi laisse donc une large part à la décision au cas par cas, et le terme de "particulière gravité" peut être interprété de façon variable selon les familles et les équipes. Cette liberté engage la responsabilité des professionnels et des patientes. Elle permet néanmoins de prendre en compte l'expérience, la sensibilité et le parcours de chaque couple dans la décision.

Aujourd'hui, certains CPDPN sont confrontés à des demandes d'IMG portant sur des maladies génétiques à déclaration tardive et pour lesquelles une prévention et/ou traitement existent ou non. On peut citer le cas des fœtus porteurs du gène BRCA1 (qui augmente le risque de développer un cancer du sein et de l'ovaire) dans des familles marquées par des décès nombreux et précoces liés à ces maladies. Dans ces situations, des demandes d'IMG ont été jugées justifiées entre autres par l'histoire familiale, qui devient alors un critère de "particulière gravité". D'aucuns s'interrogent cependant sur la légitimité de certaines demandes. Par ailleurs, d'autres questionnements éthiques forts apparaissent, notamment à travers le dépistage prénatal non invasif (DPNI).

Grossesse et DPNI

Quels seront les possibles et les choix des femmes et quelle régulation pour l'accès à l'interruption de grossesse ?

Depuis 2013, est arrivé progressivement sur le marché en France un nouveau test de dépistage de la trisomie 21. Il s'agit du DPNI par recherche et analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Ce test permet, par une simple prise de sang sur la femme enceinte, de dépister la trisomie 21 à un terme beaucoup plus précoce (vers 8 à 10 semaines d'aménorrhée [SA]), et avec une performance plus importante. La découverte d'ADN fœtal circulant libre dans le plasma maternel a été décrite en 1997 par Y.M. Lo et al. (7). L'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel est déjà utilisée depuis de nombreuses années dans certaines indications du diagnostic anténatal comme la détermination du sexe fœtal dans les maladies récessives liées à l'X et le génotypage du Rhésus D fœtal chez les femmes Rhésus D négatif (2, 3). Jusqu'en 2011, la qualité des techniques ne permettait pas une application fiable à la recherche de la trisomie 21. Aujourd'hui, grâce aux avancées des nouvelles techniques de séquençage à haut débit, le test de dépistage de la trisomie 21 à partir de l'analyse de l'ADN fœtal libre dans le sang maternel permet d'atteindre une sensibilité proche de 99,9 % et une spécificité de 99,8 % dans des populations à haut risque (4-8).

Ce progrès révolutionne la pratique du DPN et soulève de nombreuses questions dans la mesure où la technique permet, au-delà de la trisomie 21, d'accéder à l'étude d'autres caractéristiques du génome fœtal avec de nouvelles indications et demandes de prescriptions (9, 10). Sont ainsi évoquées dans les débats actuels les conditions d'accès à ce test non seulement pour la trisomie 21, mais également pour la recherche d'autres anomalies. S'ajoutent à ces questions celles incidentes de l'accès au diagnostic de sexe ou la recherche de marqueurs de risque potentiellement prédictifs de maladies telles que des cancers ou autres pathologies. Au regard de ces perspectives qui soulèvent des questions d'ordre éthique, il a été proposé que la mise en œuvre de l'étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel fasse l'objet d'analyse et de recherche appliquée sur le terrain des pratiques cliniques afin, entre autres, de mieux comprendre les enjeux et les perceptions des professionnels et des patientes. Les préférences des patientes et des professionnels pourront être différentes, et ces derniers pourraient être "soumis" à la pression de la demande des femmes (11).

Les règles de prescription de ces nouveaux tests seront-elles consensuelles ? La mondialisation de l'accès à la santé et l'accès à la e-santé via Internet ne feront-ils pas que de toute façon les femmes réaliseront les tests par leurs propres moyens, puis se présenteront avec les résultats et des demandes de prise en charge auprès de leurs praticiens ? Il conviendra donc d'évaluer ces attitudes et ces évolutions ainsi que la nature des demandes et certainement de penser de nouveaux cadres et de nouvelles règles. Ce sera sans aucun doute un des enjeux de la prochaine révision des lois de bioéthique.

Se pose aussi la question de l'incidence de cette évolution du DPNI sur les demandes d'interruption de grossesses. En France, la loi conditionne les IMG à une autorisation par un CPDPN ; elles sont possibles via cette régulation sans limitation de terme (durant toute la grossesse), mais uniquement après avis favorable d'un CPDPN se fondant sur l'analyse de l'obligation légale : "affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic". L'interruption volontaire de grossesse (IVG) sur seule demande de la mère est autorisée, quant à elle, sans condition avant 14 SA.

La possible réalisation du DPNI avant la fin du premier trimestre pose une question de fond. Cet examen pouvant être effectué à un terme précoce, avant même le terme de réalisation de l'échographie du premier trimestre, le rendu du résultat à la patiente est lui aussi possible très rapidement, c'est-à-dire avant le terme légal d'IVG de 14 SA, permettant potentiellement un accès direct à une IVG fondée, de fait, sur ce résultat biologique. Cette évolution peut ainsi remettre en question l'esprit de la loi française qui avait souhaité historiquement bien distinguer 2 situations : la première, l'IVG (dans un délai limite de 14 SA) où la femme ne souhaitait pas d'enfant ou ne pouvait l'accueillir à ce moment-là de sa vie (situation qualifiée alors de détresse maternelle, c'est-à-dire à composante psychosociale), et la seconde, l'IMG (pour motif médical maternel et/ou fœtal), sans limitation de terme, mais soumise à ce jour à l'accord préalable après une expertise auprès d'un CPDPN. Si les résultats du DPNI sont communiqués à la femme avant 14 SA et qu'elle demande une IVG, le cadre éthique de la décision change totalement. Certains couples pourraient être tentés de recourir à une IVG, même lorsque le risque de maladie aurait été jugé faible par les médecins ou "l'anomalie" potentielle jugée de faible gravité. Viennent s'ajouter à ce débat la possibilité de sélection du sexe fœtal ou l'accès au dépistage génétique d'autres marqueurs de pathologie ou de

risque, que la technique du DPNI peut également permettre précocement au cours de la grossesse. On comprend pourquoi, tout en soutenant l'émergence du DPNI, il peut apparaître nécessaire de bien cibler les indications et éventuellement de discuter du moment du retour des résultats, avant ou au-delà de 14 SA. Parallèlement, se posera la question de l'évaluation et du suivi de la qualité de l'information délivrée aux femmes, de leur compréhension des enjeux et de l'évaluation des indications et des modalités de prescription du DPNI.

Du côté des professionnels de santé, le statut du DPNI à l'avenir devra incontestablement être clarifié afin que les femmes soient informées de la place qu'il aura dans la stratégie de suivi des grossesses. À ce jour, certains travaux montrent que le nombre de professionnels ne souhaitant pas du tout prescrire ce nouveau test est faible, mais qu'il existe un réel débat sur les indications légitimes et des interrogations associées à son usage (12, 13).

Le diagnostic pré-implantatoire : un degré de plus dans les enjeux éthiques

Les questions que nous venons d'exposer peuvent survenir durant une grossesse en cours, mais aussi se poser en amont de la grossesse et de la mise en route du projet parental. Des couples peuvent alors demander d'accéder à un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Le DPI est le fruit de la rencontre entre la génétique et l'assistance médicale à la procréation (AMP), il nécessite de passer par une fécondation in vitro pour avoir accès aux embryons. La loi de bioéthique le définit comme un "diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur un embryon in vitro", et il est une alternative au DPN classique. Les embryons "sains" sont sélectionnés (si l'on en obtient) et seront les seuls transférés dans l'utérus des patientes. Le DPI permet d'éviter à certaines femmes l'épreuve d'une IMG, d'autant qu'étant à risque de maladie génétique elles ont parfois déjà vécu pour elles ou dans leur famille une ou plusieurs expériences successives de fœtus ou d'enfants atteints.

Aujourd'hui, l'accès au DPI est limité, d'abord par la rareté des demandes mais aussi par la lourdeur de la prise en charge qui suppose la collaboration très étroite et synchronisée d'équipes de praticiens de l'AMP, du DPN et de la biologie. Environ 200 couples en font la demande chaque année en France, et seulement à peu près un quart de ces demandes sont actuellement prises en compte. Seuls 4 centres sont

autorisés aujourd'hui à pratiquer le DPI. Depuis la loi de bioéthique du 6 août 2004, le DPI peut être utilisé dans 3 orientations principales :

- le couple a déjà eu un enfant porteur d'une anomalie génétique grave et souhaite éviter la naissance d'un autre enfant atteint de la même maladie ;
- l'un des parents ou des ascendants parentaux immédiats est atteint d'une maladie gravement invalidante à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital ;
- au bénéfice d'enfants déjà nés : on effectue un tri d'embryons afin de faire naître un enfant sain et pouvant être utile (grâce à ses cellules) au traitement d'un autre enfant déjà né et atteint de cette maladie (bébé "double espoir").

Aujourd'hui, la question d'élargir le diagnostic anténatal à la plupart des maladies génétiques, y compris à celles à révélation tardive, se pose. Déjà en 2003, le CCNE, dans son avis n° 72, avait une réflexion sur l'avenir : "Il n'y a pas de raison de privilégier la maladie de Huntington au détriment des formes génétiques de la maladie d'Alzheimer, éventuellement de maladies tumorales génétiquement déterminées" et concluait : "l'inquiétude demeure d'avoir ouvert des champs de possibilités inconnus". Des demandes se font jour à propos de cancers familiaux génétiquement déterminés. À ce jour, 5 à 10 % des cancers sont liés à la présence d'une altération génétique constitutionnelle transmissible à la descendance, ce qui constitue une prédisposition au développement d'un cancer à plus ou moins long terme. Des cancers du sein et des ovaires sont associés à des mutations de BRCA1, alors que les mutations BRCA2 sont notamment associées à des cancers du sein seulement. La mise en œuvre d'un diagnostic anténatal a pu être effective dans un certain nombre de pays en Europe et en Amérique du Nord, mais cette pratique fait débat (14-19).

Plusieurs éléments de discussion entrent en jeu. Le premier est de souligner un paradoxe entre ce qui est la règle actuelle pour des enfants déjà nés et le choix du recours au DPI. En effet, aujourd'hui les tests pour des maladies génétiques graves à révélation tardive (maladies neurodégénératives, prédispositions héréditaires au cancer) ne sont pas préconisés et sont refusés chez l'enfant car il n'y a aucun bénéfice médical prouvé à le faire à ce moment, sauf rares exceptions ; la situation peut être réévaluée à l'âge adulte, et peuvent alors se mettre en place des mesures de surveillance et des actions préventives ou limitatives du risque. N'y aurait-il pas alors un paradoxe à autoriser en anténatal des tests, qui sont interdits chez l'enfant

né et à se lancer dans le processus du DPI et du tri embryonnaire ? Cette interrogation est à entendre d'autant qu'il convient de se demander parallèlement qui peut affirmer aujourd'hui que des progrès techniques et scientifiques futurs ne permettront pas de guérir, voire de prévenir l'apparition de la maladie chez cette personne devenue adulte, c'est-à-dire dans 30, 40 ou 50 ans ?

En miroir de cet argument, que répondre face à la demande d'une femme dont la famille est porteuse d'un risque génétique très sévère de cancer du sein ou des ovaires, avec déjà de très nombreux décès dans sa généalogie, parfois à des âges jeunes et sans espoir thérapeutique ? Les formes héréditaires de cancers présentent une grande diversité en termes de maladies associées, de risques tumoraux, d'âge moyen de survenue, de localisations tumorales, de possibilités de surveillance et de diagnostic précoces et d'impact sur le pronostic en rapport avec les possibilités thérapeutiques (20-22), à cela s'ajoute la variabilité intrafamiliale. Les réponses relèveront donc aussi du cas par cas.

Information sur la donnée génétique : une femme porteuse d'un risque doit-elle informer ses apparenté(e)s ?

Dans le cadre des maladies génétiques, l'information sur le risque ne concerne pas que le devenir de la personne qui a fait le test et en connaît le résultat. Cette information peut concerner d'autres membres de la famille génétiquement apparentés, car s'ils sont également porteurs d'une anomalie génétique, ils peuvent avec leur médecin décider de mesures appropriées. Ne pas bénéficier d'une telle information peut être perçu comme une perte de chance. Le silence (c'est-à-dire la préservation absolue du secret médical) envers les apparentés d'une personne porteuse d'une maladie génétique pour laquelle des mesures de prévention ou curatives existent soulève en premier lieu la question de la responsabilité morale vis-à-vis d'autrui. Celle-ci est d'autant plus importante face à un risque qui peut être majeur, pouvant même mettre en jeu le pronostic vital.

Cette question revient à se demander à qui appartient l'information médicale d'ordre génétique dès lors que, au-delà d'un patient source, elle peut rendre compte de l'état de santé de plusieurs personnes. La question est donc de se demander

si l'information génétique demeure dans ce cadre une donnée strictement personnelle ou individuelle. Mais le droit affirme et garantit des libertés, et celle du droit au secret et à la protection de ses données personnelles est un de ces droits fondamentaux. Il y a dilemme et conflit d'intérêts quand la protection d'un droit fondamental individuel va à l'encontre de l'intérêt d'autrui. C'est là le débat entre responsabilité individuelle et responsabilité collective, le médecin étant alors au cœur de ce débat puisqu'il agit certes dans l'intérêt de son patient, mais aussi dans l'intérêt collectif comme acteur de prévention et de santé publique.

L'intérêt de la connaissance sur l'affection qui touche l'un des membres de la famille réside dans le fait que pour certaines maladies (par exemple, cancer, maladies métaboliques, etc.), il existe des traitements préventifs ou des surveillances avec diagnostic précoce qui peuvent prévenir la survenue de la maladie ou qui permettent d'améliorer le pronostic individuel, voire, dans certains cas, d'éviter un décès. La révélation d'informations relevant du domaine du secret médical peut donc trouver ici une justification. Se pose alors la question du cadre et des limites dans lesquels cette démarche de révélation est possible et peut être mise en œuvre. Si celle-ci est conçue dans une finalité médicale, bienveillante, ayant comme visée l'amélioration de la santé des individus, il est aisé d'y souscrire dès lors que le patient, bien informé, y adhère. La question de l'information et du consentement du patient qui se sait porteur de l'anomalie est alors importante. Une femme porteuse d'un risque génétique, par exemple de cancer du sein, peut souhaiter révéler certaines informations à des membres de sa famille, mais cela peut aussi lui être difficile pour des raisons diverses. Elle peut ne pas vouloir ou ne pas pouvoir aller vers la révélation à autrui du fait d'histoires familiales complexes, de ruptures, ou d'impossibilité psychique ou sociocomportementale. Soulignons ici que la complexité est d'autant plus importante pour le patient que le nombre de personnes à contacter est élevé. Certaines personnes ne voudraient pas annoncer le malheur des autres ("l'oiseau de mauvais augure"), d'autres doutent de la volonté d'autrui de recevoir cette information. De ce fait, contacter soi-même les membres de sa famille pour une annonce délicate touchant le domaine de leur santé peut constituer une tâche impossible pour un individu. Les évolutions des lois de bioéthique ont permis de progresser dans ces situations. Le médecin peut révéler certaines informations avec l'accord de la patiente mais sous certaines conditions :

Références bibliographiques

1. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350(9076):485-7.
2. Costa JM, Benachi A, Gautier E. New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med* 2002;346(19):1502.
3. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C et al. Prenatal diagnosis of fetal RHD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339(24):1734-8.
4. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011;342:c7401.
5. Ehrich M, Deciu C, Zwielfelhofer T et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):205.e1-11.
6. Mersy E, Smits L, van Winden L, de Die-Smulders C; South-East Netherlands NIPT Consortium. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013;19(4):318-29.
7. Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(3):212-7.
8. Shaw SW, Hsiao CH, Chen CY et al. Noninvasive prenatal testing for whole fetal chromosomal aneuploidies: a multicenter prospective cohort trial in Taiwan. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):13-7.
9. Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehner AJ, Rava RP. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am J Hum Genet* 2013;92(2):167-76.



Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

"Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission. [...] Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose. Le médecin porte alors à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés."

Ces dispositions font suite à l'avis n° 076 du 24 avril 2003 du CCNE qui rappelait alors le strict respect du secret médical tout en informant le patient des risques qu'il ferait courir aux membres de sa famille en gardant le silence. Elles permettent de répondre à certaines des difficultés exposées auparavant et d'accompagner les patients dans une démarche d'information familiale toujours délicate.

Conclusion

La démarche éthique ne vise pas à établir une vérité absolue et immuable, mais à nous interroger. Ce processus de questionnement, qui se veut dynamique et tolérant, aura pour ambition de nous aider à construire de nouveaux processus de décision et sans doute de nouvelles règles.

Sur l'ensemble des questions complexes et passionnantes que nous venons d'exposer, on peut, pour avancer, faire appel à la notion "d'éthique de responsabilité" au sens de Max Weber (23, 24). Ce concept vise à rappeler que toute personne qui se trouve en

situation de décider doit mesurer en permanence les enjeux et les conséquences des décisions qu'elle prend, c'est-à-dire rejeter l'automatisme ou la décision non pesée ou non réfléchie.

Les questions induites dans la pratique médicale par l'évolution de la science et de notre société imposent une réflexion individuelle et collective qui permet de penser les conséquences bonnes ou mauvaises des décisions et d'arbitrer des choix parfois complexes dans les pratiques de soins ou l'organisation du système de santé. Chaque décision relève aujourd'hui d'un arbitrage entre les données scientifiques médicales, les droits des personnes (protection des personnes, information, consentement), les désirs individuels, les valeurs et normes collectives et les contraintes économiques qui guident notre société. L'éthique est donc bien une démarche, elle n'est donc pas un jugement de valeur a priori, ni une morale qui reflète l'état de pensée d'une société (ou d'une partie de la société) à un moment donné ou qui traduit un dogme. L'éthique en général et la bioéthique en particulier ont pour but de réinterroger nos principes moraux et nos règles déontologiques et juridiques, en particulier quand ils ne permettent pas de guider des réponses conformes aux souhaits des personnes concernées ou que la situation qui se présente n'y trouve pas de réponse. L'éthique procède ainsi d'une réflexion active, collective, interactive sur les valeurs humaines et sur les tensions entre des volontés et d'autres logiques. Elle étudie les critères de choix et les différents scénarios possibles. Elle fonctionne par argumentations et débats. Dans la pratique médicale, elle est essentielle car elle aide à guider les choix vers des décisions concrètes qui concernent au premier plan une personne singulière : le patient. À un niveau plus collectif, elle participe aux questionnements sur les choix de société et contribue à l'évolution des normes et des règles qui nous régissent. C'est donc un processus dynamique d'interrogations et de questionnements. Comme le soulignait Van Rensselaer Potter (25), fondateur du terme bioéthique, le mouvement bioéthique vise à établir un lien réflexif entre la science, les sciences humaines et la société, de manière à construire une démarche "portant sur l'utilisation du savoir pour la survie et l'amélioration de la condition humaine". ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite de la page 44)

10. Benn P, Chapman AR, Erickson K et al. Obstetricians and gynecologists' practice and opinions of expanded carrier testing and noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2014;34(2):145-52.
11. Hill M, Fisher J, Chitty LS, Morris S. Women's and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. *Genet Med* 2012;14(11):905-13.
12. Haymon L, Simi E, Moyer K, Aufox S, Ouyang DW. Clinical implementation of noninvasive prenatal testing among maternal fetal medicine specialists. *Prenat Diagn* 2014;34(5):416-23.
13. Horsting JM, Dlouhy SR, Hanson K, Quaid K, Bai S, Hines KA. Genetic counselors' experience with cell-free fetal DNA testing as a prenatal screening option for aneuploidy. *J Genet Couns* 2014;23(3):377-400.
14. Yu H, Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Common cancers share familial susceptibility: implications for cancer genetics and counselling. *J Med Genet* 2016. [Epub ahead of print]
15. Asch A. Prenatal diagnosis and selective abortion: a challenge to practice and policy. *Am J Public Health* 1999;89(11):1649-57.
16. Davis T, Song B, Cram DS. Preimplantation genetic diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):707-11.
17. Code de la santé publique. Art. L2131-1, art. 2131-4 et art. 2131-4-1.
18. Derks-Smeets IA, de Die-Smulders CE, Mackens S et al. Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):673-81.
19. Cancer du sein : prévenir le risque in vitro. Un diagnostic préimplantatoire lié à une mutation du gène BRCA1 vient d'être autorisé en France. www.lemonde.fr/sciences/article/2015/06/15/cancer-du-sein-prevenir-le-risque-in-vitro_4654476_1650684.html#2x-Qiy2Y3JRZuR5po.99
20. Pellegrini I, Prodromou N, Coupier I et al. Avoir un enfant et accéder au DPN/DPI pour des femmes porteuses d'une mutation BRCA ? Malades et indemnes appréhendent la question différemment. *Bull Cancer* 2014;101(11):1001-8.
21. Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I et al. BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis. *Genet Med* 2012;14(5):527-34.
22. Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. *Fam Cancer* 2010;9(1):9-14.
23. Weber M. Le savant et le politique, Paris : Union générale d'éditions, 1963.
24. Weber M. La profession et la vocation de politique. Conférence prononcée le 28 janvier 1919.
25. Potter V. Humility with responsibility--a bioethic for oncologists: Presidential Address. *Cancer Res* 1975;35(9):2297-306.